

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CRYSVITA 10 mg süstelahus

CRYSVITA 20 mg süstelahus

CRYSVITA 30 mg süstelahus

CRYSVITA 10 mg süstelahus süstlis

CRYSVITA 20 mg süstelahus süstlis

CRYSVITA 30 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

CRYSVITA 10 mg süstelahus

Üks viaal sisaldab 10 mg burosumabi 1 ml lahuses.

CRYSVITA 20 mg süstelahus

Üks viaal sisaldab 20 mg burosumabi 1 ml lahuses.

CRYSVITA 30 mg süstelahus

Üks viaal sisaldab 30 mg burosumabi 1 ml lahuses.

CRYSVITA 10 mg süstelahus süstlis

Üks süstel sisaldab 10 mg burosumabi 0,33 ml lahuses.

CRYSVITA 20 mg süstelahus süstlis

Üks süstel sisaldab 20 mg burosumabi 0,67 ml lahuses.

CRYSVITA 30 mg süstelahus süstlis

Üks süstel sisaldab 30 mg burosumabi 1 ml lahuses.

Burosumab on FGF23 vastane rekombinantne inimese monoklonaalne IgG1 antikeha, mida toodetakse rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (imetaja) rakukultuuris.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks viaal sisaldab 45,91 mg sorbitooli.

Üks 10 mg süstel sisaldab 15,30 mg sorbitooli.

Üks 20 mg süstel sisaldab 30,61 mg sorbitooli.

Üks 30 mg süstel sisaldab 45,91 mg sorbitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).

Selge kuni veidi veiklev, värvitu kuni helepruunikas/-kollakas lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

CRYSVITA on näidustatud X-liitelise hüpofosfateemia raviks radiograafiliselt tõendatud luuhaigusega 1- kuni 17-aastastel lastel ja noorukitel ning täiskasvanutel.

CRYSVITA on näidustatud FGF23-ga seotud hüpofosfateemia raviks 1- kuni 17-aastastel lastel ja noorukitel ning täiskasvanutel kasvajast põhjustatud osteomalaatsia korral, mis kaasneb fosfatuuriat põhjustavate mesenhümaalsete kasvajatega, mida ei saa ravida resektsiooni teel ega lokaliseerida.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama metaboolsete luuhaigustega patsientide ravis kogenud arst.

Annustamine

Suukaudsete fosfaatide ja aktiivsete D-vitamiini analoogide (nt kaltsitriooli) kasutamine tuleb lõpetada 1 nädal enne ravi alustamist. D-vitamiini asendusravi või toidulisanditena kasutamist (inaktiivsete vormidena) võib alustada või jätkata kohalike soovitude kohaselt, jälgides seerumi kaltsiumi- ja fosfaadisaldust. Ravi alustamisel peab seerumi fosfaatide kontsentratsioon tühja kõhuga olema vanusele vastavast referentsvahemikust madalam (vt lõik 4.3).

X-liiteline hüpofosfateemia

Annustamine 1...17-aastastel X-liitelise hüpofosfateemiaga lastel ja noorukitel

Soovitatav algannus 1...17- aastastel lastel ja noorukitel on 0,8 mg/kg kehakaalu kohta, mis manustatakse iga kahe nädala järel. Annused tuleb ümardada lähima 10 mg-ni. Maksimaalne annus on 90 mg.

Pärast ravi alustamist burosumabiga tuleb mõõta seerumi fosfaatide sisaldust tühja kõhuga esimesel ravikuul iga 2 nädala järel, järgmise 2 kuu jooksul iga 4 nädala järel ja seejärel vastavalt vajadusele. Seerumi fosfaatide sisaldust tühja kõhuga tuleb mõõta ka 2 nädalat pärast iga annuse kohandamist. Kui seerumi fosfaatide sisaldus on patsiendi vanusele vastavas referentsvahemikus, tuleb säilitada sama annus.

Annuse suurendamine

Kui seerumi fosfaatide sisaldus tühja kõhuga on vanusele vastavast referentsvahemikust madalam, võib annust astmeliselt suurendada 0,4 mg/kg kaupa kuni maksimaalse annuseni 2,0 mg/kg (maksimaalne annus 90 mg). Seerumi fosfaatide sisaldust tühja kõhuga tuleb mõõta ka 2 nädalat pärast iga annuse kohandamist. Burosumabi annust ei tohi kohandada sagedamini kui iga 4 nädala järel.

Annuse vähendamine

Kui seerumi fosfaatide sisaldus tühja kõhuga on vanusele vastavast referentsvahemikust kõrgem, tuleb järgmine annus ära jätta ja 2 nädala jooksul uuesti hinnata seerumi fosfaatide sisaldust tühja kõhuga. Burosumabi kasutamise uuesti alustamiseks eelmisest poole väiksema annusega, ümardades koguse eelkirjeldatud viisil, peab patsiendi seerumi fosfaatide sisaldus tühja kõhuga olema tema vanusele vastavast referentsvahemikust madalam.

Annuse kohandamine 18-aastastel patsientidel

1...17-aastaste laste ja noorukite ravis tuleb annustamisel kasutada ülaltoodud juhiseid. 18-aastaselt tuleb hakata kasutama täiskasvanute annuseid ning alltoodud annustamisrežiimi.

Annustamine X-liitelise hüpofosfateemiaga täiskasvanutel

Soovitav algannus täiskasvanutel on 1,0 mg/kg kehakaalu kohta, ümardatud lähima 10 mg-ni, kuni maksimaalse annuseni 90 mg, manustatuna iga 4 nädala järel.

Pärast ravi alustamist burosumabiga tuleb paastuseerumis mõõta fosfaadisisaldust esimesel ravikuul iga 2 nädala järel, järgmisel 2 kuul iga 4 nädala järel ja seejärel vastavalt vajadusele. Fosfaadisisaldust paastuseerumis tuleb mõõta 2 nädalat pärast eelmist burosumabi annust. Kui seerumi fosfaadisisaldus on normi piires, tuleb jätkata sama annusega.

Annuse vähendamine

Kui seerumi fosfaadisisaldus on üle normi ülempiiri, tuleb järgmine annus võtmata jätta ja 2 nädala jooksul seerumi fosfaadisisaldust uuesti hinnata. Enne kui uuesti alustatakse burosumabi kasutamist, peab patsiendi seerumi fosfaadisisaldus olema normvahemikust madalam. Kui seerumi fosfaadisisaldus on alla normi, võib ravi uuesti alustada poolega algannusest kuni maksimaalse annuseni 40 mg iga 4 nädala järel. Seerumi fosfaadisisaldust tuleb uuesti hinnata 2 nädalat pärast annuse muutmist.

Kasvajast põhjustatud osteomalaatsia

Annustamine 1- kuni 17-aastastel kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga lastel ja noorukitel on määratud kindlaks farmakokineetika mudelite ja simulatsioonide põhjal (vt lõik 5.2).

Annustamine 1- kuni 12-aastastel kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga lastel

Soovitav algannus 1- kuni 12-aastastel lastel on 0,4 mg/kg kehakaalu kohta, mis manustatakse iga 2 nädala järel. Annused tuleb ümardada lähima 10 mg-ni. Maksimaalne annus on 90 mg.

Annuse suurendamine

Kui seerumi fosfaatide sisaldus tühja kõhuga on vanusele vastavast referentsvahemikust madalam, võib annust astmeliselt suurendada. Annuseid tuleb suurendada algul 0,6 mg/kg võrra ja edaspidi olenevalt patsiendi ravivastusest korrigeerida 0,5 mg/kg võrra (kuni maksimaalse annuseni 2,0 mg/kg), ümardades annust eespool kirjeldatud viisil, kuni maksimaalse annuseni 90 mg, mis manustatakse iga 2 nädala järel. Seerumi fosfaatide sisaldust tühja kõhuga tuleb mõõta 2 nädalat pärast annuse kohandamist. Burosumabi annust ei tohi kohandada sagedamini kui iga 4 nädala järel.

Annustamine 13- kuni 17-aastastel kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga noorukitel

Soovitav algannus 13- kuni 17-aastastel noorukitel on 0,3 mg/kg kehakaalu kohta, mis manustatakse iga 2 nädala järel. Annused tuleb ümardada lähima 10 mg-ni. Maksimaalne annus on 180 mg.

Annuse suurendamine

Kui seerumi fosfaatide sisaldus tühja kõhuga on vanusele vastavast referentsvahemikust madalam, võib annust astmeliselt suurendada. Annuseid tuleb suurendada algul 0,3 mg/kg võrra ja edaspidi korrigeerida 0,2...0,5 mg/kg võrra (suurendamise aste oleneb patsiendi seerumi fosfaadisisalduse allumisest ravile), ümardades annust eespool kirjeldatud viisil, kuni maksimaalse annuseni 2,0 mg/kg (maksimaalne annus 180 mg), mis manustatakse iga 2 nädala järel. Seerumi fosfaatide sisaldust tühja kõhuga tuleb mõõta 2 nädalat pärast annuse kohandamist. Burosumabi annust ei tohi kohandada sagedamini kui iga 4 nädala järel.

Annustamine 1- kuni 17-aastastel kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga lastel ja noorukitel

Kõigil lapspatsientidel tuleb pärast ravi alustamist burosumabiga mõõta seerumi fosfaatide sisaldust tühja kõhuga esimesel ravikuul iga 2 nädala järel, järgmise 2 kuu jooksul iga 4 nädala järel ja seejärel vastavalt vajadusele. Seerumi fosfaatide sisaldust tühja kõhuga tuleb mõõta ka 2 nädalat pärast iga annuse kohandamist. Kui seerumi fosfaatide sisaldus tühja kõhuga on vanusele vastavas referentsvahemikus, tuleb säilitada sama annus.

Annuse vähendamine

Kui seerumi fosfaatide sisaldus tühja kõhuga on vanusele vastavast referentsvahemikust kõrgem, tuleb järgmine annus ära jätta ja 2 nädala jooksul uuesti hinnata seerumi fosfaatide sisaldust tühja kõhuga. Kui seerumi fosfaatide sisaldus tühja kõhuga on vanusele vastavast referentsvahemikust madalam, võib ravi uuesti alustada eelmisest annusest poole väiksema annusega, ümardades annust eespool kirjeldatud viisil. Seerumi fosfaatide sisaldust tühja kõhuga tuleb mõõta 2 nädalat pärast annuse kohandamist. Kui sisaldus on vanusele vastavast referentsvahemikust madalam ka pärast uuesti alustatud annust, võib annust veel kohandada.

Annuse muutmine 18-aastastel

18-aastaselt tuleb patsiendil hakata kasutama täiskasvanute annuseid ning alltoodud annustamisskeemi.

Annustamine kasvajaga seotud osteomalaatsiaga täiskasvanutel

Soovitav algannus täiskasvanutel on 0,3 mg/kg kehakaalu kohta, ümardatult lähima 10 mg-ni, mis manustatakse iga 4 nädala järel.

Pärast ravi alustamist burosumabiga tuleb paastuseerumis mõõta fosfaadisisaldust esimesel 3 ravikuul 2 nädalat pärast iga annust ja seejärel vastavalt vajadusele. Kui seerumi fosfaadisisaldus on referentsvahemiku piires, tuleb jätkata sama annusega.

Annuse suurendamine

Kui seerumi fosfaatide sisaldus tühja kõhuga on referentsvahemikust madalam, võib annust astmeliselt suurendada. Annuseid tuleb suurendada algul 0,3 mg/kg võrra ja edaspidi korraga 0,2...0,5 mg/kg võrra (annus oleneb patsiendi seerumi fosfaadisisalduse allumisest ravile), kuni maksimaalse annuseni 2,0 mg/kg (maksimaalne annus 180 mg), mis manustatakse iga 4 nädala järel. Seerumi fosfaatide sisaldust tühja kõhuga tuleb mõõta 2 nädalat pärast annuse kohandamist.

Kui patsiendi seerumi fosfaadisisaldus on pärast maksimaalse annuse manustamist iga 4 nädala järel ikka referentsvahemikust madalam, võib eelmise annuse osadeks jagada ja manustada iga 2 nädala järel, suurendades seda vajaduse korral astmeliselt, nagu eespool kirjeldatud, kuni maksimaalse annuseni 2,0 mg/kg iga 2 nädala järel (maksimaalne annus 180 mg).

Annuse vähendamine

Kui seerumi fosfaadisisaldus on referentsvahemikust kõrgem, tuleb järgmine annus võtmata jätta ja 2 nädala jooksul seerumi fosfaadisisaldust tühja kõhuga uuesti hinnata. Enne kui uuesti alustatakse burosumabi kasutamist, peab patsiendi seerumi fosfaadisisaldus olema referentsvahemikust madalam. Kui seerumi fosfaadisisaldus on referentsvahemikust madalam, võib ravi uuesti alustada poolega eelmisest annusest, mis manustatakse iga 4 nädala järel. Seerumi fosfaadisisaldust tuleb uuesti hinnata 2 nädalat pärast iga annuse muutmist.

Kui sisaldus on pärast uue annusega alustamist referentsvahemikust madalam, võib annust veel kohandada.

Annustamise katkestamine kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga lastel ja täiskasvanud patsientidel

Kui patsiendil ravitakse olemasolevat kasvajat (nt kirurgiline eemaldamine või kiiritusravi), tuleb ravi burosumabiga katkestada.

Pärast olemasoleva kasvaja ravi lõpetamist tuleb enne ravi uuesti alustamist burosumabiga seerumi fosfaadisisaldust uuesti hinnata. Kui seerumi fosfaadisisaldus on referentsvahemiku alampiirist madalam, tuleb ravi burosumabiga jätkata patsiendi algse algannusega. Seerumi fosfaadisisalduse hoidmiseks vanusele vastava referentsvahemiku piires tuleb kohandada annust, nagu eespool soovitatud.

Kõigil kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga patsientidel tuleb ravi lõpetada, kui raviarsti arvates ei täheldata hoolimata maksimaalse annuse manustamisest biokeemiliste või kliiniliste markerite olulist paranemist.

Kõik patsiendid

Ektoopilise mineraliseerumise riski vähendamiseks on soovitatav seerumi fosfaadisisaldus tühja kõhuga viia vanusele vastava normi referentsvahemiku alumisse ossa (vt lõik 4.4).

Vahelejäänud annus

Ravi võib manustada 3 päeva enne või pärast kavandatud ravi kuupäeva, kui see on praktilistel põhjustel vajalik. Kui patsiendil jääb mõni annus võtmata, tuleb burosumabi kasutamist jätkata nii kiiresti kui võimalik ettenähtud annusega.

Erirühmad

Neerufunktsiooni kahjustus

Burosumabi kasutamist neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Burosumabi ei tohi manustada raske või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele (vt lõik 4.3).

Lapsed

X-liiteline hüpofosfateemia

Burosumabi ohutus ja efektiivsus alla ühe aasta vanustel X-liitelise hüpofosfateemiaga lastel ei ole kliinilistes uuringutes tõestatud.

Kasvajast põhjustatud osteomalaatsia

Burosumabi ohutus ja efektiivsus kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga lastel ei ole kliinilistes uuringutes tõestatud.

Eakad

Üle 65-aastaste patsientide kohta on andmed piiratud.

Manustamisviis

Subkutaanseks kasutamiseks.

Burosumabi tuleb süstida õlavarre, kõhu, tuhara või reie piirkonda.

Ravimi maksimaalne maht süsti kohta ei tohi ületada 1,5 ml. Kui annustamispäeval vajatakse rohkem kui 1,5 ml, tuleb ravimi kogumaht jagada kaheks annuseks ja manustada kahte või rohkemasse eri süstekohta. Süstekohti tuleb roteerida ja hoolikalt jälgida võimalike reaktsioonide tekkimise suhtes (vt lõik 4.4).

Burosumabi käsitlemise kohta enne manustamist vt lõik 6.6.

Mõne patsiendi puhul võib sobida ise või hooldaja poolt süstimine, kasutades kas viaali ja/või süstlit. Kui annuse muutmisi ei ole lähiajal ette näha, võib ravimit manustada isik, kellele on nõuetekohaselt

õpetatud süstimisvõtteid. Esimene ise süstimine pärast ravi alustamist ravimiga või annuse muutmist tuleb teha tervishoiutöötaja järelevalve all. Vastavalt vajadusele tuleb allpool ettenähtud viisil jätkata patsiendi kliinilist jälgimist, sealhulgas jälgida fosfaadisisaldusi. Üksikasjalik kasutusjuhiste lõik patsiendile on esitatud pakendi infolehe lõpus.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Samaaegne manustamine suukaudsete fosfaatide ja aktiivsete D-vitamiini analoogidega (vt lõik 4.5).

Vanusele vastavast normaalsest vahemikust kõrgem seerumi fosfaatidesisaldus tühja kõhuga hüperfosfateemia tekkimise riski tõttu (vt lõik 4.4).

Raske neerukahjustuse või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendid.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimite jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number patsiendi haigusloos selgelt dokumenteerida.

Ektoopiline mineralisatsioon

Suukaudse fosfaadi ja aktiivsete D-vitamiini analoogidega ravitud X-liitelise hüpofosfateemiaga patsientidel täheldati ektoopilist mineralisatsiooni, mis avaldus nefrokaltsinoosina; vähemalt 1 nädal enne ravi alustamist burosumabiga tuleb nende ravimite kasutamine lõpetada (vt lõik 4.2).

Ravi algul ja esimese 12 ravikuu jooksul iga 6 kuu järel ning seejärel kord aastas on soovitatav jälgida patsienti nefrokaltsinoosi sümptomite suhtes, nt neerude ultraheliuuringu teel. Soovitatav on jälgida plasma aluselise fosfataasi, kaltsiumi, kõrvalkilpnäärme hormooni ja kreatiniini sisaldust iga 6 kuu järel (1...2-aastastel lastel iga 3 kuu järel) või olenevalt näidustusest.

Uriini kaltsiumi- ja fosfaadisisaldust on soovitatav jälgida iga 3 kuu järel.

Hüperfosfateemia

Paastuseerumi fosfaadisisaldust tuleb jälgida hüperfosfateemia tekkimise ohu tõttu. Ektoopilise mineralisatsiooni ohu vähendamiseks on soovitatav võtta sihiks patsiendi vanusele vastav tühjakõhu seerumi fosfaadisisalduse referentsvahemiku alampiir. Võib osutada vajalikuks annustamine katkestada ja/või annust vähendada (vt lõik 4.2). Soovitatav on mõõta perioodiliselt seerumi fosfaatidesisaldust pärast sööki.

Hüperfosfateemia tekkimise ennetamiseks tuleb kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga patsientidel, kellel ravitakse olemasolevat kasvajat, ravi burosumabiga katkestada. Ravi burosumabiga võib uuesti alustada ainult sel juhul, kui patsiendi seerumi fosfaadisisaldus on referentsvahemiku alampiirist madalam (vt lõik 4.2).

Seerumi kõrvalkilpnäärme hormooni sisaldus

Mõnel X-liitelise hüpofosfateemiaga patsiendil on täheldatud ravi ajal burosumabiga seerumi kõrvalkilpnäärme hormooni sisalduse tõusu. Soovitatav on seerumi kõrvalkilpnäärme hormooni sisaldust perioodiliselt mõõta.

Reaktsioonid süstekohal

Burosumabi manustamine võib põhjustada paikseid reaktsioone süstekohal. Raskete süstekoha reaktsioonide tekkimisel (vt lõik 4.8) tuleb manustamine alati lõpetada ja anda sobivat ravi.

Ülitundlikkus

Tõsiste ülitundlikkusreaktsioonide tekkimisel tuleb katkestada burosumabi kasutamine ja alustada sobivat ravi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

CRYSVITA süstelahus viaalides

Ravim sisaldab ühes viaalis 45,91 mg sorbitooli, mis vastab 45,91 mg/ml.

CRYSVITA 10 mg süstelahus süstlis

Ravim sisaldab 15,30 mg sorbitooli ühes süstlis, mis vastab 45,91 mg/ml.

CRYSVITA 20 mg süstelahus süstlis

Ravim sisaldab 30,61 mg sorbitooli ühes süstlis, mis vastab 45,91 mg/ml.

CRYSVITA 30 mg süstelahus süstlis

Ravim sisaldab 45,91 mg sorbitooli ühes süstlis, mis vastab 45,91 mg/ml.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Burosumabi manustamine samaaegselt suukaudsete fosfaatide ja aktiivsete D-vitamiini analoogidega on vastunäidustatud, sest see võib suurendada hüperfosfateemia ja hüperkaltsseemia tekkimise riski (vt lõik 4.3).

Burosumabi kasutamisel kombinatsioonis kaltsimimeetiliste ravimitega (s.t kaltsiumi toimet kudedele imiteerivate ainetega, mis aktiveerivad kaltsiumi retseptori) tuleb olla ettevaatlik. Samaaegset manustamist nende ravimitega ei ole kliinilistes uuringutes uuritud ning need võivad potentsiaalselt halvendada hüpokaltsseemiat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Burosumabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Burosumabi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas burosumab/metaboliidid erituvad rinnapiima.

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine burosumabiga tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Loomkatsed on näidanud toimeid isasloomade reproduktiivorganitele (vt lõik 5.3). Burosumabi toime kohta inimese fertiilsusele kliinilised andmed puuduvad. Burosumabiga ei ole loomadel spetsiaalseid fertiilsusuuringuid läbi viidud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Burosumab mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Pärast burosumabi manustamist võib esineda peeringlust.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

X-liitelise hüpofosfateemiaga lastel kliinilistes uuringutes kõige sagedamini (> 10%) esinenud kõrvaltoimed, lähtudes lõpetatud pikaajalistest uuringutest burosumabi kasutamisega maksimaalselt 214 nädala jooksul, olid: köha (55%), reaktsioonid süstekohal (54%), palavik (50%), peavalu (48%), oksendamine (46%), jäsemevalu (42%), hamba abstsess (40%), D-vitamiini sisalduse langus (28%), kõhulahtisus (27%), iiveldus (21%), lööve (20%), kõhukinnisus (12%) ja hambakaaries (11%).

Kliiniliste uuringute käigus X-liitelise hüpofosfateemiaga või kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga täiskasvanud patsientidel esinenud kõige sagedamad (> 10%) kõrvaltoimed olid lõpetatud pikaajaliste uuringute põhjal, milles burosumabi kasutati maksimaalselt 300 nädalat (kasutamise kestus ohutuspopulatsioonis varieerus): seljavalu (30%), reaktsioon süstekohal (29%), peavalu (28%), hambainfektsioon (28%), D-vitamiini taseme langus (28%), lihasspasmid (18%), rahutute jalgade sündroom (16%), peeringlus (16%) ja kõhukinnisus (13%) (vt lõik 4.4 ja lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ allpool).

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimete esinemissagedused on esitatud tabelis 1 (X-liitelise hüpofosfateemiaga lapsed) ja tabelis 2 (X-liitelise hüpofosfateemiaga ja kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga täiskasvanud patsiendid).

Kõrvaltoimed on organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi liigitatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. X-liitelise hüpofosfateemiaga 1- kuni 17-aastastel lastel kliinilistes uuringutes (N = 120) ja turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Hamba abstsess ¹
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Köha ²
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Väga sage	Pearinglus ³
Seedetrakti häired	Väga sage	Oksendamine Iiveldus Kõhulahtisus Kõhukinnisus Hambakaaries
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve ⁴
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Müalgia
	Väga sage	Jäsemevalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Reaktsioon süstekohal ⁵ Palavik
Uuringud	Väga sage	D-vitamiini sisalduse langus ⁶
	Teadmata	Fosforisisalduse tõus veres ⁷

¹ Hamba abstsess hõlmab: hamba abstsessi, hamba infektsiooni ja hambavalu

² Köha hõlmab: köha ja rögaeritusega köha

³ Pearinglus hõlmab: pearinglust ja pearinglust pingutusel

⁴ Lööve hõlmab: löövet, erütematooset löövet, generaliseerunud löövet, sügelusega löövet, makulopapulaarset löövet ja pustulaarset löövet

⁵ Reaktsioon süstekohal hõlmab: reaktsiooni süstekohal, erüteemi süstekohal, sügelust süstekohal, turset süstekohal, valu süstekohal, löövet süstekohal, verevalumit süstekohal, värvimuutust süstekohal, ebamugavustunnet süstekohal, hematoomi süstekohal, verejooksu süstekohal, süstekoha kõvastumist, maakulat süstekohal ja nõgestõbe süstekohal

⁶ D-vitamiini sisalduse langus hõlmab: D-vitamiini vaegust, vere 25-hüdroksükolekaltsiferooli sisalduse langust ja D-vitamiini sisalduse langust

⁷ Vere suurenenud fosforisisaldus hõlmab: vere fosforisisalduse suurenemist ja hüpersosfateemiat

Tabel 2. XLH-ga (N = 176) ja kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga (N = 27) täiskasvanutel (N = 203) kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Hamba infektsioon ¹
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu ²
	Väga sage	Pearinglus
	Väga sage	Rahutute jalgade sündroom
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhukinnisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve ³
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Seljavalu
	Väga sage	Lihasspasmid
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Reaktsioon süstekohal ⁴
Uuringud	Väga sage	D-vitamiini sisalduse langus ⁵
	Sage	Fosforisisalduse tõus veres ⁶

¹ Hambainfektsioon hõlmab: hamba abstsessi, hamba infektsiooni ja hambavalu

² Peavalu hõlmab: peavalu ja ebamugavustunnet peas

³ Lööve hõlmab: löövet, papulooset löövet ja erütematooset löövet

⁴ Reaktsioon süstekohal hõlmab: reaktsiooni süstekohal, erüteemi süstekohal, sügelust süstekohal, turset süstekohal, valu süstekohal, löövet süstekohal, verevalumit süstekohal, süstekoha värvimuutust, ebamugavustunnet süstekohal, hematoomi süstekohal, süstekoha veritsemist, süstekoha kõvastumist, laiku süstekohal, nõgestõbe süstekohal, süstekoha ülitundlikkust ja põletikku süstekohal

⁵ D- vitamiini sisalduse langus hõlmab: D-vitamiini vaegust, vere 25-hüdroksükolekaltsiferooli sisalduse vähenemist ja D-vitamiini sisalduse langust

⁶ Vere suurenenud fosforisisaldus hõlmab: vere fosforisisalduse suurenemist ja hüpersosfateemiat

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Reaktsioonid süstekohal

X-liitelise hüpofosfateemiaga lapsed

Süstekohal on esinenud paikseid reaktsioone (nt nõgestõbi, erüteem, lööve, turse, verevalum, valu, sügelus ja hematoom süstekohal). Laste uuringutes tekkis kliiniliste uuringute andmete põhjal reaktsioon süstekohal ligikaudu 54%-l patsientidest. Reaktsioonid süstekohal olid üldjuhul raskusastmelt kerged, tekkisid 1 päeva jooksul pärast ravimi manustamist, kestsid enamasti 1 kuni 3 päeva, ei vajanud ravi ning möödusid peaaegu kõigil juhtudel.

X-liitelise hüpofosfateemiaga või kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga täiskasvanud patsiendid
Reaktsioonid süstekohal olid üldjuhul raskusastmelt kerged, ei vajanud ravi ning möödusid peaaegu kõigil juhtudel.

X-liitelise hüpofosfateemiaga patsientidel oli uuringu UX023-CL303 platseebokontrolliga raviperioodil süstekoha reaktsioonide sagedus nii burosumabi kui ka platseebo rühmas 12% (reaktsioon süstekohal, erüteem, lööve, verevalumid, valu, sügelus ja hematoom).

Kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga patsientidel esines reaktsioone süstekohal lõpetatud pikaajaliste kliiniliste uuringute andmete põhjal 22% (reaktsioon süstekohal, valu süstekohal ja turse süstekohal).

Ülitundlikkus

X-liitelise hüpofosfateemiaga lapsed

Ülitundlikkusreaktsioone (nt reaktsioonid süstekohal, lööv, nõgestõbi, näoturse, dermatiit jt) esines kliiniliste uuringute andmete põhjal 39%-l lastest. Kõik teatatud reaktsioonid olid raskusastmelt kerged või mõõdukad.

X-liitelise hüpofosfateemiaga või kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga täiskasvanud patsiendid
Ülitundlikkusreaktsioonid olid raskusastmelt kerged või mõõdukad.

Võimalike ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedus oli uuringu UX023-CL303 platseebokontrolliga raviperioodil sarnane (6%) burosumabiga ravitud ja platseebot saanud X-liitelise hüpofosfateemiaga täiskasvanud patsientidel.

Kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga patsientidel oli ülitundlikkusreaktsioonide (lööve, ravimilööve ja ülitundlikkus) esinemissagedus 30%.

D-vitamiini sisalduse langus

X-liitelise hüpofosfateemiaga lapsed

Pärast ravi alustamist burosumabiga on täheldatud ligikaudu 8%-l lastest seerumi 25-hüdroksü-D-vitamiini sisalduse langust, mis võib tuleneda aktiveeritud 1,25-dihüdroksü-D-vitamiini konverteerumise suurenemisest. Inaktiivse D-vitamiini toidulisandi kasutamine taastas normaalsed plasmasisaldused.

Hüperfosfateemia

X-liitelise hüpofosfateemiaga või kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga täiskasvanud patsiendid
X-liitelise hüpofosfateemiaga patsientidest oli uuringu UX023-CL303 platseebokontrolliga raviperioodil burosumabi rühmas 9 uuringus osalejale (13,2%) seerumi fosfaadisisaldus kõrge vähemalt üks kord; 9-st 5 juhul oli vajalik protokollipõhine annuse vähendamine (vähendamised). Ravi jätkamise avatud perioodil oli pärast burosumabiga ravi alustamist platseebo → burosumabi rühmas 8 uuringus osalejale (12,1%) seerumi fosfaadisisaldus kõrge. Nendest kaheksast uuringus osalejast neli vajasis protokollipõhist annuse vähendamist (vähendamisi). Kõigile patsientidele, kes vastasid

uuringuplaanis määratletud kriteeriumidele, vähendati annust 50%. Üks patsient (1%) vajab teistkordset annuse vähendamist tulenevalt jätkuvast hüperfosfateemiast. Kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga patsientidest esines hüperfosfateemiat lõpetatud pikaajaliste kliiniliste uuringute andmete põhjal 11%-l patsientidest, seda raviti annuse vähendamisega.

Rahutute jalgade sündroom

X-liitelise hüpofosfateemiaga või kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga täiskasvanud patsiendid
X-liitelise hüpofosfateemiaga patsientidest esines uuringu UX023-CL303 platseebokontrolliga raviperioodil umbes 12%-l burosumabi ravirühmast ja 8%-l platseeborühmas rahutute jalgade sündroomi süvenemine võrreldes algtasemega või kerge või mõõduka raskusega rahutute jalgade sündroomi esmakordne avaldumine.

Kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga patsientidel esines kerge kuni mõõduka raskusastmega rahutute jalgade sündroomi lõpetatud pikaajaliste kliiniliste uuringute andmete põhjal 11%-l patsientidest.

Immunogeensus

X-liitelise hüpofosfateemiaga lapsed

Üldiselt oli ravimivastaste antikehade esinemissagedus burosumabi suhtes kliiniliste uuringute andmete põhjal < 10% X-liitelise hüpofosfateemiaga lastest, kellele manustati burosumabi. Neutraliseerivate ravimivastaste antikehade esinemissagedus oli lastel 3,2%. Nende leidudega ei seostatud burosumabi kõrvaltoimeid, efektiivsuse langust ega farmakokineetilise profiili muutusi.

X-liitelise hüpofosfateemiaga või kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga täiskasvanud patsiendid
X-liitelise hüpofosfateemiaga või kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga täiskasvanute kliinilistes uuringutes oli burosumabi ravimivastaste antikehade suhtes positiivseid patsiente lõpetatud pikaajaliste kliiniliste uuringute andmete põhjal 15%. Mitte ühelgi neist patsientidest ravimivastaseid neutraliseerivaid antikehi ei tekkinud. Nende leidudega ei seostatud burosumabi kõrvaltoimeid, efektiivsuse langust ega farmakokineetilise profiili muutusi.

Kõrvaltoimed kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga lastel

Kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga laste kohta andmed puuduvad (vt lõik 5.1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Burosumabi üleannustamise kohta kogemused puuduvad. Burosumabi on manustatud X-liitelise hüpofosfateemiaga laste kliinilistes uuringutes annust piirava toksilisuseta, kasutades annuseid kuni 2,0 mg/kg kehakaalu kohta, maksimaalse annusega 90 mg iga kahe nädala järel. X-liitelise hüpofosfateemiaga täiskasvanute kliinilistes uuringutes annust piiravat toksilisust ei täheldatud, kasutades annuseid kuni 1,0 mg/kg või maksimaalset koguannust 128 mg iga 4 nädala järel. Kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga täiskasvanute kliinilistes uuringutes annustel kuni 2,0 mg/kg või maksimaalse koguannusega 184 mg iga 4 nädala järel annust piiravat toksilisust ei täheldatud.

Ravi

Üleannustamise korral on soovitatav katkestada burosumabi kasutamine ja jälgida biokeemilist ravivastust.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: luuhaiguste raviks kasutatavad ained, teised luu struktuuri ja mineralisatsiooni mõjutavad ained, ATC-kood: M05BX05.

Toimemehhanism

Burosumab on rekombinantne inimese monoklonaalne antikeha (IgG1), mis seondub fibroblastide kasvufaktoriga 23 (FGF23) ja inhibeerib selle aktiivsust. FGF23 inhibeerimise teel suurendab burosumab fosfaadi reabsorptsiooni neerudest neerutuubulite kaudu ja suurendab 1,25-dihüdroksü-D-vitamiini kontsentratsiooni seerumis.

Kliiniline efektiivsus XLH'ga lastel

Uuring UX023-CL301

Laste uuringus UX023-CL301 randomiseeriti 61 patsienti vanuses 1 kuni 12 aastat (56% tüdrukud; 44% poisid, vanus esimese annuse saamisel: keskmiselt (standardhälve): 6,3 (3,31) aastat) kas burosumabi rühma (n = 29) või aktiivse ravi kontrollrühma (n = 32; suukaudne fosfaat ja aktiivne D-vitamiin). Uuringusse kaasamisel pidid kõik patsiendid olema saanud vähemalt 6 kuud ravi suukaudse fosfaadi ja aktiivse D-vitamiiniga. Kõigil patsientidel oli radiograafiliselt tõendatud X-liitelisest hüpofosfateemiast põhjustatud luuhaigus (rahhiidi raskusaste ≥ 2). Ravi burosumabiga alustati annuses 0,8 mg/kg iga 2 nädala järel, mida suurendati annuseni 1,2 mg/kg ebapiisava ravivastuse korral, mõõdetuna seerumi fosfaadisaldusega tühja kõhuga. Aktiivsesse kontrollrühma randomiseeritud patsientidele manustati korduvate ööpäevaste annustena suukaudset fosfaati ja aktiivset D-vitamiini.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli rahhiidi raskusastme muutus 40. nädalaks, mõõdetuna RGI-C (radiograafiline üldmulje muutusest, *Radiographic Global Impression of change*) skooriga, võrreldes burosumabi rühma aktiivse kontrollrühmaga.

RGI-C on suhteline hindamisskaala, millega võrreldakse patsiendi rahhiiti enne ja pärast ravi 7-punktilisel numbrilisel skaalal, et hinnata samade kõrvalekallete muutust, mida hinnati (allpool kirjeldatud) RSS-iga. Skoori ulatus on -3 (näitab rahhiidi rasket süvenemist) kuni +3 (näitab rahhiidi täielikku paranemist).

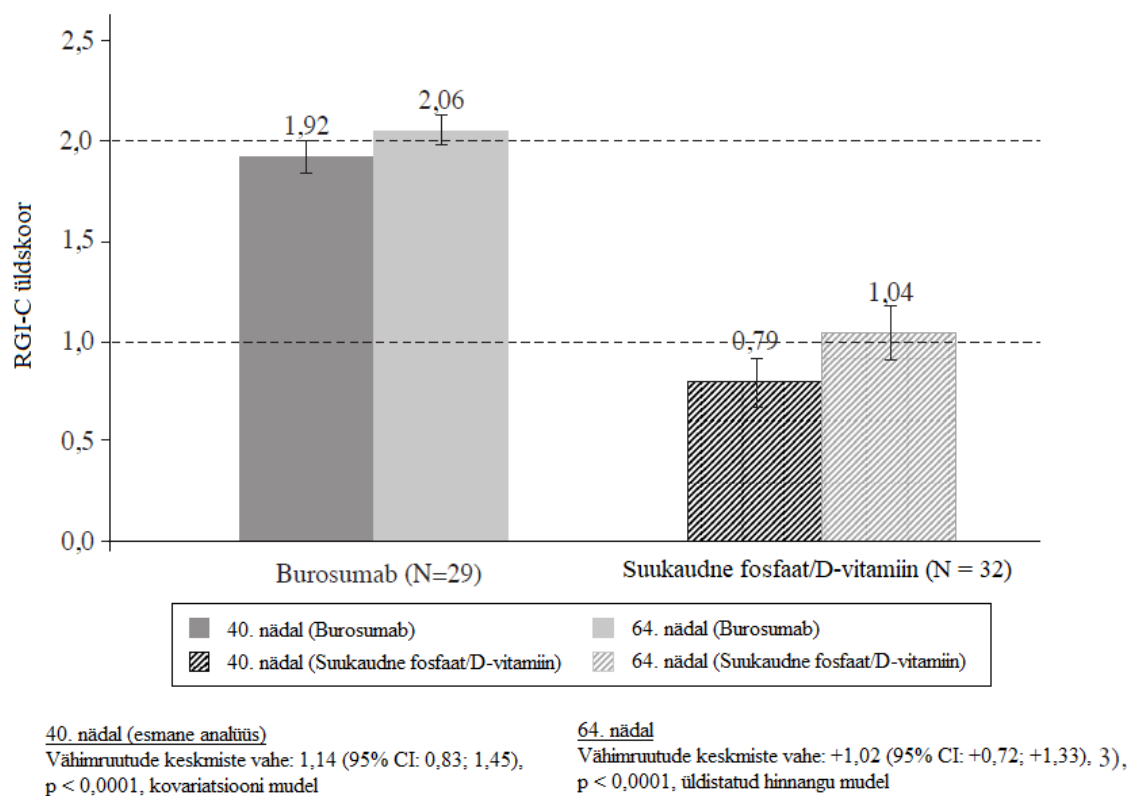
Laste rahhiidi raskusastet mõõdeti RSS-iga, mis on radiograafiline hindamismeetod, mis lähtub metafüsealse kulumise astmest, nõgususest ja kasvuplaadi kahjustatud osa suuruselt. Uuringus UX023-CL301 hinnati RSS-i eelnevalt määratletud skaalal, vaadeldes randmete ja põlvede konkreetseid kõvalekaldeid.

Kõikidel patsientidel (n = 61) kestis randomiseeritud raviperiood 64 nädalat. Ühelgi patsiendil annust ei vähendatud ning 8-l (28%) burosumabiga ravitud patsiendil suurendati annus tasemeni 1,2 mg/kg. Kokku 51 patsienti kaasati ravi jätkuperioodi, neist 26 patsienti aktiivraviga kontrollrühmas → burosumabi rühmas ja 25 patsienti burosumabi → burosumabi rühmas, ning neid raviti burosumabiga kuni 124 nädalat.

Esmased efektiivsusega seotud tulemused

Burosumabiga ravi saanutel paranes rahhiit 40. nädalaks rohkem kui aktiivses kontrollrühmas ning see toime püsis ka 64. nädalal, nagu joonisel 1 näha. Need tulemused püsisid 88. nädalani (n = 21).

Joonis 1. RGI-C üldskoor (keskmine $\pm$ standardhälve) – esmane efektiivsuse tulemusnäitaja 40. ja 64. nädalal (täielik analüüsikogum)



Teised efektiivsusega seotud tulemused

Tähtsamad teisese efektiivsuse tulemusnäitajaga seotud tulemused 40. ja 64. nädalal on esitatud tabelis 3. Need tulemused püsisid 88. nädalani (n = 21).

Tabel 3. Teisese efektiivsuse tulemusnäitajaga seotud tulemused

Tulemusnäitaja	Nädal	Aktiivne kontrollrühm vähimruutude keskmine (standardviga)	Burosumab vähimruutude keskmine (standardviga)	Vahe (burosumab – aktiivne kontrollrühm)
Alajäseme deformatsioon; hinnatud RGI-C järgi (üldistatud hinnangu mudel)	40	+0,22 (0,080)	+0,62 (0,153)	+0,40 [95% CI: 0,07; 0,72] p = 0,0162
	64	+0,29 (0,119)	+1,25 (0,170)	+0,97 [95% CI: +0,57; +1,37] p < 0,0001
Pikkus; Z-skoor	Ravieelne	-2,05 (0,87)	-2,32 (1,17)	
	40 ^a	+0,03 (0,031)	+0,16 (0,052)	+0,12 [95% CI: 0,01; 0,24] p = 0,0408
	64 ^b	+0,02 (0,035)	+0,17 (0,066)	+0,14 [95% CI: 0,00; 0,29] p = 0,0490
Rahhiidi raskusaste, RSS üldskoor	Ravieelne	3,19 (1,141)	3,17 (0,975)	
	40 ^a	-0,72 (0,162)	-2,08 (0,104)	-1,34 [95% CI: -1,74; -0,94] p < 0,0001
	64 ^b	-1,01 (0,151)	-2,23 (0,117)	-1,21 [95% CI: -1,59; -0,83] p < 0,0001
Seerumi ALP (Ü/l)	Ravieelne	523 (154)	511 (125)	
	40 ^a	489 (189)	381 (99)	-97 [95% CI: -138, -56] p < 0,0001
	64 ^b	495 (182)	337 (86)	-147 [95% CI: -192, -102] p < 0,0001
6 minuti käimistest (m)	Ravieelne	450 (106)	385 (86)	
	40 ^a	+4 (14)	+47 (16)	+43 [95% CI: -0,3; 87]; p = 0,0514
	64 ^b	+29 (17)	+75 (13)	+46 [95% CI: 2; 89]; p = 0,0399

a: muutus ravieelselt 40. nädalaks kovariatsiooni mudeli põhjal.

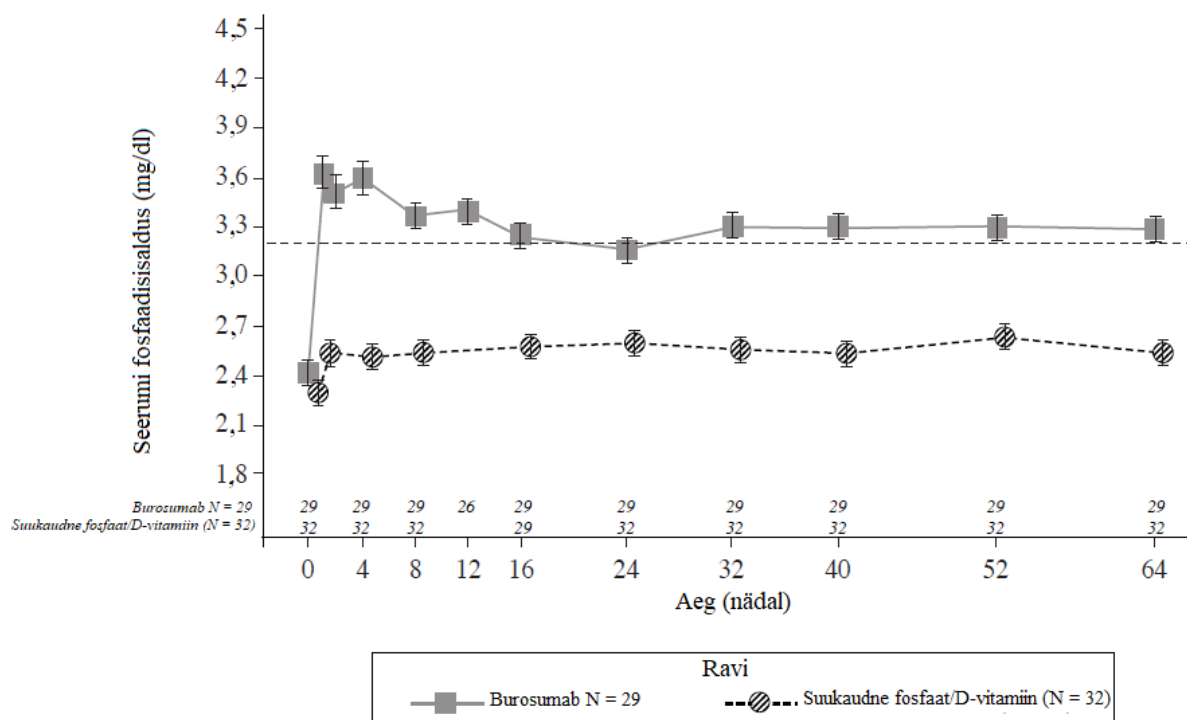
b: muutus ravieelselt 64. nädalaks üldistatud hinnangu mudeli põhjal.

Seerumi fosfaadisisaldus

Igal uuringuviisil, mil hinnati seerumi fosfaadisisaldust mõlemas rühmas, olid muutused seerumi fosfaadisisalduses ravieelsega võrreldes burosumabi rühmas suuremad kui aktiivses kontrollrühmas (p < 0,0001; üldistatud hinnangu mudel) (joonis 2).

Joonis 2. Seerumi fosfaadikontsentratsioon ja muutus ravieelsega võrreldes (mg/dl) (keskmine $\pm$ standardviga) kummaski ravirühmas (farmakodünaamika analüüsikogum)

Märkus: punktiirjoon näitab joonisel seerumi normaalse fosfaadisalduse referentsvahemiku alampiiri 3,2 mg/dl (1,03 mmol/l)



Ravi jätkuperioodil (66. kuni 140. nädal) pikendatud ravi ajal burowsumabiga mõlemas rühmas (burosumab $\rightarrow$ burowsumab (n = 25) ja aktiivraviga kontrollrühm $\rightarrow$ burowsumab (n = 26)) need tulemused püsisid.

Uuring UX023-CL201

Laste uuringus UX023-CL201 raviti X-liitelise hüpofosfateemiaga 52 last vanuses 5 kuni 12 aastat (keskmine 8,5 aastat; standardhälve 1,87) algsel 64-nädalasel raviperioodil ja neile manustati annuseid kas iga kahe nädala järel või iga nelja nädala järel. Sellele järgnesid kaks jätkuperioodi, mille ajal kõik patsiendid said annuseid iga kahe nädala järel; esimene oli kuni 96-nädalane periood (kokku 160 nädalat) ja teine kuni 56-nädalane periood ohutusanalüüsiks.

Peaaegu kõikidel patsientidel oli ravi algul radiograafiliselt tõendatud rahhiit ja nad olid varem kasutanud suukaudseid fosfaate ja D-vitamiini analooge keskmiselt (standardhälve) 7 (2,4) aastat. See tavaravi lõpetati 2...4 nädalat enne burowsumabravi alustamist. Burowsumabi annust reguleeriti seerumi tühja kõhuga mõõdetud fosfaadikontsentratsiooni sihttaseme 3,50 kuni 5,02 mg/dl (1,13 kuni 1,62 mmol/l) saavutamiseks. Esimesel, 64-nädalasel perioodil manustati 26 patsiendile 52-st burowsumabi iga 4 nädala järel. 26-le patsiendile 52-st manustati burowsumabi iga kahe nädala järel vastavalt 16., 40. ja 64. nädalal keskmise annusega (min, max) 0,73 (0,3, 1,5), 0,98 (0,4, 2,0) ja 1,04 (0,4, 2,0) mg/kg ja kuni maksimaalse annuseni 2,0 mg/kg.

Burowsumab suurendas seerumi fosfaatide kontsentratsiooni ja suurendas neerutuubulite maksimaalse fosfaatide reabsorptsiooni võime ja glomeerulite filtratsioonikiiruse suhet (*maximum rate of tubular phosphate reabsorption / glomerular filtration rate*, TmP/GFR). Burowsumabi iga 2 nädala järel kasutanud rühmas suurenes seerumi keskmine fosfaatidekontsentratsioon ravieelselt tasemelt 2,38 (0,405) mg/dl (0,77 (0,131) mmol/l) 40. nädalaks tasemele 3,3 (0,396) mg/dl (1,07 (0,128) mmol/l) ja püsis 64. nädalal tasemel 3,35 (0,445) mg/dl (1,08 (0,144) mmol/l). Suurenenud seerumi fosfaadisaldused püsisid 160. nädalani (n = 52).

Aluselise fosfataasi aktiivsus

Seerumi keskmine (standardhälve) aluselise fosfataasi (ALP) koguaktiivsus oli ravi algul 459 (105) Ü/l ja vähenes 64. nädalaks tasemeni 369 (76) Ü/l (-19,6%, $p < 0,0001$); vähenemine oli kahes annustamisrühmas sarnane. Vähenenud seerumi ALP aktiivsused püsisid üldjuhul 160. nädalani.

Luustikust pärineva seerumi aluselise fosfataasi (BALP) sisaldus oli ravi algul 165 (52) µg/l [keskmine (standardhälve)] ja 64. nädalal 115 (31) µg/l (keskmine muutus: -28,5%); vähenemine oli kahes annustamisrühmas sarnane. Vähenenud seerumi BALP aktiivsused püsisid üldjuhul 160. nädalani.

Uuringus UX023-CL201 mõõdeti laste rahhiidi raskusastet rahhiidi raskusastme skooriga (Rickets Severity Score, RSS), nagu eespool kirjeldatud, eelnevalt määratletud skaalal, vaadeldes konkreetseid kõrvalekaldeid randmetel ja põlvedel. Lisaks RSS-süsteemile kasutati RGI-C hindamisskaalat. Tulemused on kokkuvõtlikult esitatud tabelis 4.

Tabel 4. Rahhiidi ravivastus uuringus UX023-CL201 burosumabi kasutavatel 5...12-aastastel lastel

Tulemusnäitaja	Burosumab-ravi kestus (nädalates)	Toime suurus	
		Iga 2 nädala järel (N = 26)	Iga 4 nädala järel (N = 26)
RSS üldskoor			
Ravieelne keskmine (standardhälve)	40	1,92 (1,2)	1,67 (1,0)
Üldskoori ravieelsega võrreldes toimunud muutuse vähimruutude keskmine ^a (RSS-skoori vähenemine näitab rahhiidi raskusastme vähenemist)	64	-1,06 (0,100) ($p < 0,0001$)	-0,73 (0,100) ($p < 0,0001$)
RGI-C üldskoor			
Skoori vähimruutude keskmine (standardhälve) ^a (positiivne näitab paranemist)	40	+1,66 (0,1) ($p < 0,0001$)	+1,47 (0,1) ($p < 0,0001$)
	64	+1,56 (0,1) ($p < 0,0001$)	+1,58 (0,1) ($p < 0,0001$)

^a) Hinnangulised vähimruutude keskmised ja p-väärtused on võetud ravieelse RSS-skoori, visiitide ja raviskeemi ja selle koostoitmete üldistatud hindamise võrrandi mudelist.

Uuring UX023-CL205

Laste uuringus UX023-CL205 hinnati burosumabi kasutamist X-liitelise hüpofosfateemiaga 13 patsiendil vanuses 1 kuni 4 aastat (keskmine 2,9 aastat; standardhälve 1,1) 64-nädalase raviperioodil jooksul. 12 patsienti jätkas burosumabi kasutamist veel 96 nädala jooksul jätkuperioodil, maksimaalse kestusega 160 nädalat. Kõikidel patsientidel oli ravi algul radiograafiliselt tõendatud rahhiit ja 12 patsienti olid varem kasutanud suukaudseid fosfaate ja D-vitamiini analooge keskmiselt (standardhälve) 16,7 (14,4) kuud. See tavaravi lõpetati 2...6 nädalat enne burosumabravi alustamist. Patsientidele manustati burosumabi annuses 0,8 mg/kg iga kahe nädala järel.

Keskmine (standardhälve) seerumi fosfaatide kontsentratsioon tühja kõhuga suurenes ravieelselt tasemelt 2,51 (0,284) mg/dl (0,81 (0,092) mmol/l) tasemele 3,47 (0,485) mg/dl (1,12 (0,158) mmol/l) 40. nädalal ja suurenenud tasemed püsisid 160. nädalani.

Seerumi aluselise fosfataasi aktiivsus

Seerumi aluselise fosfataasi keskmine (standardhälve) koguaktiivsus oli ravi algul 549 (193,8) Ü/l ja vähenes 40. nädalaks tasemeni 335 (87,6) Ü/l (keskmine muutus: -36,3%). Seerumi aluselise fosfataasi koguaktiivsuse vähenemine püsis pikaajalise ravi jooksul 160. nädalani.

Rahhiidi raskusastme skoor (RSS)

Keskmine kogu-RSS suurenes 40. nädalaks ravieelselt tasemelt 2,92 (1,367) tasemele 1,19 (0,522), mis vastab vähimruutude keskmise (standardhälve) muutusele ravieelselt tasemelt tasemele -1,73 (0,132) ($p < 0,0001$). RSS püsis 64., 112. ja 160. nädalani.

Radiograafiline üldmulje muutusest (RGI-C)

Pärast 40-nädalast ravi burosumabiga oli RGI-C üldskoori vähimruutude keskmine (standardhälve) +2,21 (0,071) kõigil 13 patsiendil ($p < 0,0001$), kellel tuvastati rahhiidi paranemine. Kõik 13 patsienti loeti olevat RGI-C järgi ravivastuse saavutanud, mida määratleti RGI-C üldskooriga $\geq +2,0$. RGI-C üldskoor püsis 64., 112. ja 160. nädalani.

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada burosumabiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta X-liitelise hüperfosfateemia ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Kliiniline efektiivsus XLH-ga täiskasvanutel

Uuring UX023-CL303

Uuring UX023-CL303 on randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring 134 täiskasvanud XLH-patsiendiga. Uuring hõlmas 24-nädalast platseebokontrolliga ravifaasi, millele järgnes 24-nädalane avatud periood, kus kõik patsiendid said burosumabi. Suukaudsed fosfaadid ja aktiivsed D-vitamiini analoogid ei olnud uuringu ajal lubatud. Burosumabi manustati annuses 1 mg/kg iga 4 nädala järel. Selle uuringu peamine tulemusnäitaja oli seerumi fosfaadi normaliseerimine 24-nädalase topeltpimedate perioodi jooksul. Peamiste sekundaarsete tulemusnäitajate hulka kuulus halvim valu, mida mõõdeti valu lühiküsimustiku (BPI, *Brief Pain Inventory*) skaalal, ja jäikus ning füüsiline funktsioon, mõõdetuna WOMAC (*Western Ontario ja McMaster Universities Osteoarthritis*) indeksiga. Uurimuslike tulemusnäitajate hulka kuulusid luumurdude ja pseudolumurdude paranemine, entesopaatia, 6-minutiline käimistest, BPI valu häirivus, lühikese väsimusküsimustiku (BFI, *Brief Fatigue Inventory*) halvim väsimus ja BFI üldine väsimuskoor.

Uuringusse sisenemisel oli patsientide keskmine vanus 40 aastat (vahemik 19 kuni 66 aastat) ja 35% olid mehed. 66 patsienti randomiseeriti platseeborühma ja 68 patsienti burosumabi rühma; algtasemel oli keskmine (standardhälve) seerumi fosfaadisisaldus platseebo- ja burosumabi rühmas vastavalt 0,62 (0,10) mmol/l [1,92 (0,32) mg/dl] ja 0,66 (0,1 mmol/l) [2,03 (0,30) mg/dl].

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja osas saavutas 24. nädalal suurem osa burosumabiga ravitud patsientidest keskmise seerumi fosfaadisisalduse üle normi alampiiri (*lower limit of normal*, LLN), võrreldes platseeborühmaga (tabel 5 ja joonis 3).

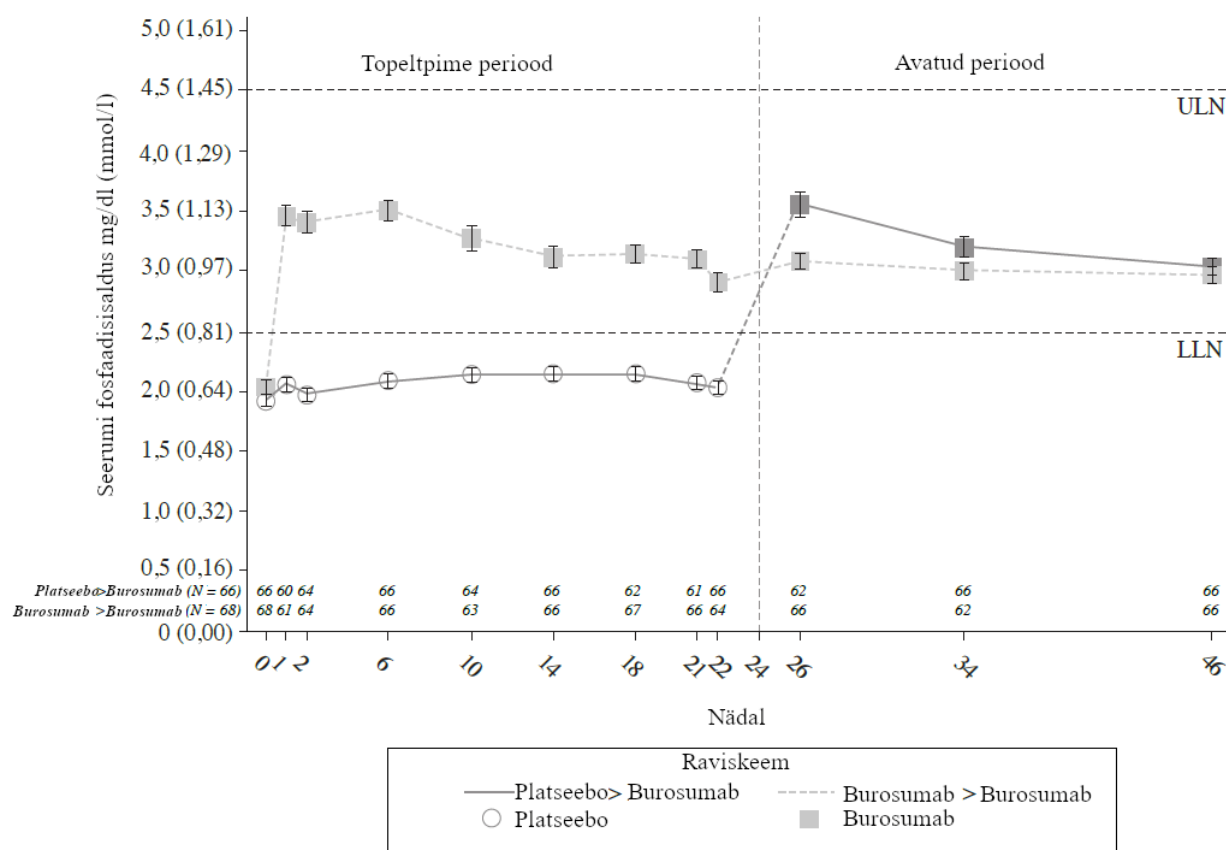
Tabel 5. Täiskasvanud patsientide osakaal, kes uuringus UX023-CL303 (topeltpime periood) saavutasid keskmise seerumi fosfaaditaseme üle LLN annusevahemiku keskpunktis

	Platseebo (N = 66)	Burosumab (N = 68)
Saavutatud keskmine seerumi fosfaadisisaldus > LLN kogu 24. nädala jooksul annusevahemike keskpunktides - n (%)	7,6% (5/66)	94,1% (64/68)
95% usaldusvahemik	(3,3, 16,5)	(85,8, 97,7)
p-väärtus ^a		< 0,0001

95% usaldusvahemik arvutatakse Wilsoni skoori meetodil.

^a P-väärtus on saadud Cochran-Mantel-Haenszeli (CMH) testist, et seostada esmast tulemusnäitajat ja ravirühma, kohandades seda randomiseerimisel teostatud stratifitseerimisega.

Joonis 3. Keskmise ($\pm$ standardviga) seerumi fosfaadisisalduse maksimaalsed kontsentratsioonid (mg/dl [mmol/l])



LLN: Normi alampiir ULN: Normi ülempiir

Patsientide teatatud valu, füüsiline funktsioon ja jäikus

Muutused algtasemest 24. nädalal olid burosumabirühmas patsiendi teatatud valu (BPI), füüsilise funktsiooni (WOMAC indeks) ja jäikuse (WOMAC indeks) osas suuremad kui platseeborühmas. Ravirühmade (burosumab-platseebo) keskmine (standardviga) erinevus saavutab WOMAC-i järgi määratud jäikuse osas statistilise olulisuse 24. nädalal. Üksikasjad on toodud tabelis 6.

Tabel 6. Patsientide teatatud valu, füüsilise funktsiooni ja jäikuse skoori muutused algtasemest 24. nädalani ja erinevuste analüüs 24. nädalal

	Platseebo	Burosumab
	N = 66	N = 68
BPI halvim valu^a		
Vähimruutude keskmise (standardviga) muutus algtasemest	-0,32 (0,2)	-0,79 (0,2)
[95% usaldusvahemikud]	[-0,76, 0,11]	[-1,20, -0,37]
Vähimruutude keskmise (standardviga) erinevus (burosumab-platseebo)	-0,5 (0,28)	
p-väärtus	0,0919 ^c	
WOMAC indeki füüsiline funktsioon^b		
Vähimruutude keskmise (standardviga) muutus algtasemest	+1,79 (2,7)	-3,11 (2,6)
[95% usaldusvahemikud]	[-3,54, 7,13]	[-8,12, 1,89]
Vähimruutude keskmise (standardviga) erinevus	-4,9 (2,5)	
p-väärtus	0,0478 ^c	
WOMAC indeksi jäikus^b		
Vähimruutude keskmise (standardviga) muutus algtasemest	+0,25 (3,1)	-7,87 (3,0)
[95% usaldusvahemikud]	[5,89, 6,39]	[-13,82, -1,91]
Vähimruutude keskmise (standardviga) erinevus (burosumab-platseebo)	-8,12 (3,2)	
p-väärtus	0,0122	

^a BPI halvima valu punkti väärtus on vahemikus 0 (valu puudub) kuni 10 (nii halb valu, kui on võimalik ette kujutada)

^b WOMAC indeksi füüsilise funktsiooni ja jäikuse näitajad on vahemikus 0 (parim tervis) kuni 100 (halvim tervis)

^c Pärast Hochbergi kohandamist pole see oluline

6-minutiline käimistest

See treeningtesti viidi läbi kõigil patsientidel algtasemel, 12., 24., 36. ja 48. nädalal. (Vähimruutude keskmise muutuse erinevus algtasemest, burosumab → platseebo; tabel 7). Paranemised jätkusid kuni 48. nädalani, kus läbitud vahemaa suurenes algtaseme 357 meetrilt 48. nädalal 393 meetrini. Platseebolt burosumabile üle läinud patsiendid saavutasid sarnase paranemise ka pärast 24 ravinädalat.

Tabel 7. 6-minutilise käimistesti vahemaa (standardhälve) algtasemel ja 24. nädalal; vähimruutude keskmise erinevus (standardviga)

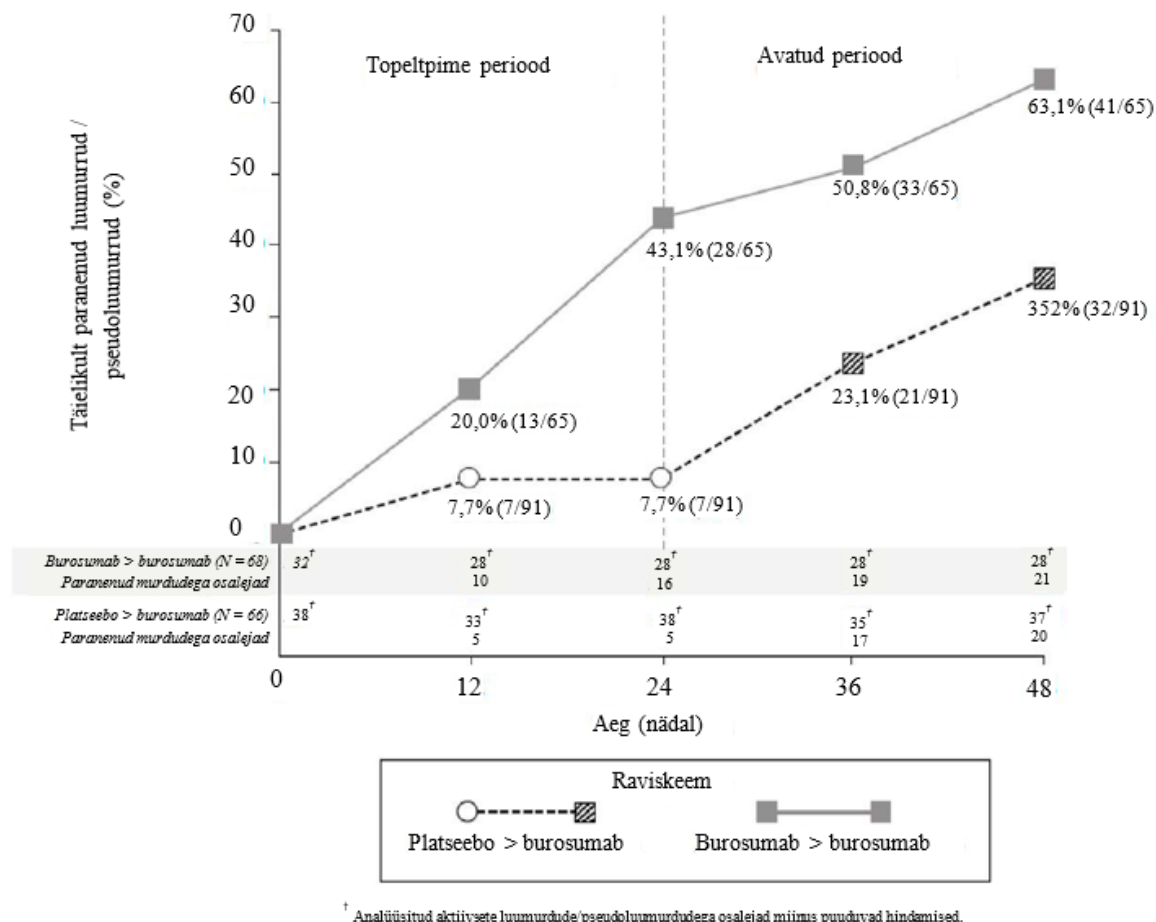
6-minutiline käimistest, m (standardhälve)	Platseebo	Burosumab
Algtase	367 (103)	357 (109)
24. nädal	369 (103)	382 (108)
Vähimruutude keskmise erinevus burosumab-platseebo (standardviga)	20 (7,7)	

Luumurdude ja pseudoluumurdude radiograafiline hindamine

Uuringus UX023-CL303 viidi uuringu alguses läbi luustiku uuring, et tuvastada osteomalaatsiaga seotud luumurrud ja pseudoluumurrud. 52% (70/134) patsientidest olid uuringu alguses kas aktiivsed (ravimata) luumurrud (12%, 16/134) või aktiivsed pseudoluumurrud (47%, 63/134). Pärast ravi burosumabiga paranesid platseeborühmaga võrreldes enamatel patsientidel luumurrud ja pseudoluumurrud (joonis 4). Platseebokontrolliga raviperioodil kuni 24. nädalani ilmnes 68-l burosumabi saanud patsiendil kokku 6 uut luumurdu või pseudoluumurdu, samas kui 66-l platseebot

saanud patsiendil oli 8 uut kõrvalekallet. Enne 48. nädalat tekkinud uutest luumurdudest paranes täielikult või osaliselt uuringu lõpuks enamik (10/18).

Joonis 4. Paranenud aktiivsete luumurdude ja pseudoluumurdude protsent uuringus UX023-CL303



Algtasemel oli keskmine (standardhälve) kandluuga seotud entesopaatia koormus (superioorsete ja inferioorsete kukekannuste summa) 5,64 (3,12) cm burosumabi rühmas ja 5,54 (3,1) cm platseeborühmas.

24. nädalal oli keskmine kandluuga seotud entesopaatia koorem (standardhälve) burosumabi→burosumabi rühmas 5,90 (3,56) cm ja platseebo→burosumabi rühmas 4,07 (2,38) cm.

BPI valu häirivuse, BFI halvima väsimuse ja BFI üldise väsimuse skoori uurimuslike tulemusnäitajate osas ravirühmade vahel olulisi erinevusi ei täheldatud.

Luu histomorfomeetria täiskasvanutel

Uuring UX023-CL304

Uuring UX023-CL304 on 48-nädalane avatud, ühe ravirühmaga uuring täiskasvanud XLH-patsientidega, et hinnata burosumabi mõju osteomalaatsia paranemisele, mis on määratud puusalu biopsiate histoloogilisel ja histomorfomeetrilisel hindamisel. Patsiendid said burosumabi 1,0 mg/kg iga 4 nädala järel. Suukaudsed fosfaadid ja aktiivsed D-vitamiini analoogid ei olnud uuringu ajal lubatud.

Uuringusse kaasati 14 patsienti ja uuringusse sisenemisel oli patsientide keskmine vanus 40 aastat (vahemik 25 kuni 52 aastat) ja 43% olid mehed. Pärast 48-nädalast ravi uuringus UX023-CL304 olid

11 patsiendilt võetud paarisbiopsiad; kõigil kümnel hinnataval patsiendil täheldati osteomalaatsia paranemist, mida näitas osteoidi ruumala / luumahu (OV/BV) vähenemine keskmiselt (standardhälve) 26,1% (12,4) algtasemel kuni 11,9% -ni (6,6).

Osteoidi paksus (O.Th) langes 11 hinnataval patsiendil keskmiselt (standardhälve) 17,2 (4,1) mikromeetrilt 11,6 (3,1) mikromeetrini.

Kliiniline efektiivsus kasvaja põhjustatud osteomalaatsiaga täiskasvanud patsientidel

Burosumabi kasutamist hinnati kahes ühe ravirühmaga avatud uuringus, millesse kaasati kokku 27 kasvaja põhjustatud osteomalaatsiaga täiskasvanud patsienti. Suukaudsete fosfaadipreparaatide ja aktiivse D-vitamiini analoogide kasutamine lõpetati 2...10 nädalat enne ravi alustamist burosumabiga. Patsientidele manustati burosumabi iga 4 nädala järel kehakaalul põhineva algannusega 0,3 mg/kg, et saavutada seerumi fosfaadisaldus tühja kõhuga 2,5 kuni 4,0 mg/dl [0,81 kuni 1,29 mmol/l].

Uuringusse UX023T-CL201 kaasati 14 täiskasvanud patsienti, kellel oli kinnitatud diagnoos FGF23-ga seotud hüpofosfateemia, mille oli põhjustanud kasvaja, mida ei saa kirurgiliselt eemaldada või lokaliseerida. 8 patsienti olid mehed ja kõigi patsientide vanusevahemik oli 33 kuni 68 aastat (mediaan 59,5 aastat). Burosumabi keskmine (standardhälve) annus oli 20. nädalal 0,83 (0,41) mg/kg, 48. nädalal 0,87 (0,49) mg/kg, 96. nädalal 0,77 (0,52) mg/kg ja 144. nädalal 0,67 (0,54).

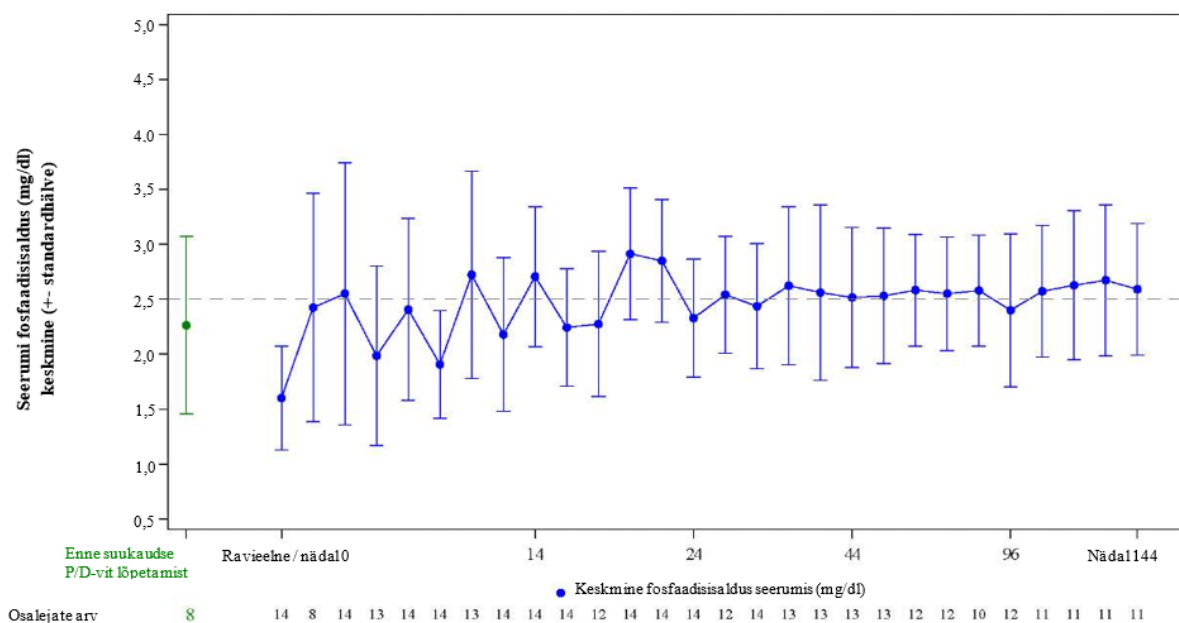
Uuringusse KRN23-002 kaasati 13 täiskasvanud patsienti Jaapanist ja Lõuna-Koreast, kellel oli kinnitatud kasvaja põhjustatud osteomalaatsia diagnoos. Kuus patsienti olid mehed ja kõigi patsientide vanusevahemik oli 41 kuni 73 aastat (mediaan 58,0 aastat). Burosumabi keskmine (standardhälve) annus oli 48. nädalal 0,91 (0,59) mg/kg ja 88. nädalal 0,96 (0,70) mg/kg.

Seerumi fosfaadisaldus

Mõlemas uuringus suurendas burosumab keskmisi seerumi fosfaadisaldusi ja need jäid kogu uuringu jooksul stabiilseks, nagu on näidatud vastavalt joonistel 5 ja 6.

Joonis 5. Seerumi fosfaadisaldus uuringus UX023T-CL201 (mg/dl) (keskmine ± standardhälve)

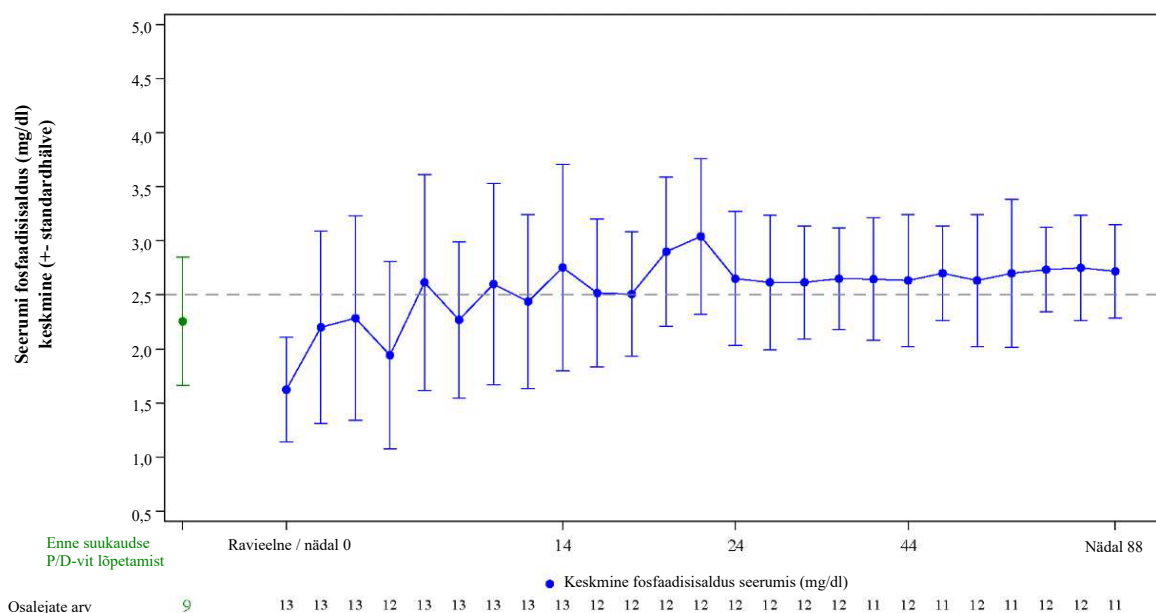
Märkus: punktirjoon näitab joonisel seerumi fosfaadisalduse referentsvahemiku alampiiri 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l)



* Enne suukaudsete fosfaadipreparaatide/D-vitamiini kasutamise lõpetamist; need väärtused võeti enne uuringusse kaasamist

Joonis 6. Seerumi fosfaadisaldus uuringus KRN23-002 (mg/dl) (keskmine ± standardhälve)

Märkus: punktiirjoon näitab joonisel seerumi fosfaadisalduse referentsvahemiku alampiiri 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l)



* Enne suukaudsete fosfaadipreparaatide/D-vitamiini kasutamise lõpetamist; need väärtused võeti enne uuringusse kaasamist

Uuringus UX023T-CL201 suurenes neil patsientidel TmP/GFR-i suhe ravieelselt keskmiselt (standardhälve) 1,12 (0,54) mg/dl [0,36 (0,17) mmol/l] 48. nädalaks tasemele 2,12 (0,64) mg/dl [0,68 (0,21) mmol/l] ning see püsis 144. nädalani stabiilsena. Uuringus KRN23-002 suurenes neil patsientidel TmP/GFR-i suhe ravieelselt keskmiselt (standardhälve) 1,15 (0,43) mg/dl [0,46 (0,17) mmol/l] 48. nädalaks tasemele 2,30 (0,48) mg/dl [0,92 (0,19) mmol/l].

Luu histomorfomeetria

Uuringus UX023T-CL201 võeti 11 patsiendil kaks luubiopsiat; muutusi hinnati pärast 48-nädalast ravi. Histomorfoloogia parameetrid on esitatud allpool tabelis 8 rühma keskmiste ravieelsete ja 48. nädala näitajana ning iga näitaja keskmise suhtelise muutusena.

Tabel 8. Histomorfoloogia parameetrite muutused uuringus UX023T-CL201

Parameeter	Rühma keskmine (standardhälve) skoor		Rühma keskmise väärtuse muutus protsentides
	Ravieelne	48. nädal	
OV/BV (%)	17,6 (19,5)	12,1 (15,4)	-31,3
OS/BS (%)	56,8 (31,0)	56,6 (26,3)	-0,004
O.Th (µm)	16,5 (12,0)	11,3 (9,2)	-31,5

Radiograafiline hindamine

Ravieelselt ja pärast ravi kuni 144. nädalani tehtud ^{99m}tehneetsiumiga märgistatud kogu keha skaneeringutega ja luustiku röntgenuurinutega hinnati luumurdude ja pseudomurdude arvu. Nii luuskaneeringutel kui ka röntgenuurinutel täheldati luumurdude ja pseudomurdude vähenemist.

Kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga lapsed

Mitte üheski vanuses kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga lastega ei ole burosumabi uuringuid läbi viidud. Burosumabi annustamine kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga lastel on määratud kindlaks farmakokineetika mudelite ja simulatsioonide põhjal (vt lõik 5.2).

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama burosumabiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kasvajast põhjustatud osteomalaatsia korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Burosumab imendub subkutaanse süstimise kohtadest vereringesse peaaegu täielikult. Pärast subkutaanset manustamist oli burosumabi maksimaalsete kontsentratsioonide saavutamiseni kuluva aja mediaan seerumis (T_{max}) ligikaudu 7...13 päeva. Burosumabi maksimaalne kontsentratsioon seerumis (C_{max}) ja kontsentratsiooni ja aja kõvera alune pindala (AUC) on annusega proportsionaalsed annusevahemikus 0,1...2,0 mg/kg.

Jaotumine

X-liitelise hüpofosfateemiaga patsientidel täheldatud burosumabi jaotusmaht võrdub ligikaudu vereplasma mahuga, mis näitab ekstravaskulaarse jaotumise piiratust.

Biotransformatsioon

Burosumab koosneb ainult aminohapetest ja süsivesikutest natiivse immunoglobuliinina ning tõenäoliselt ei eritu maksa ainevahetusmehhanismide kaudu. See järgib metabolismi ja eritumise poolest immunoglobuliini kliirensi teid, mille tulemusena see laguneb väikesteks peptiidideks ja eraldi aminohapeteks.

Eritumine

Burosumabi molekuli suuruse tõttu selle otsest eritumist ei eeldata. Burosumabi kliirens sõltub kehakaalust ja on tüüpilisel X-liitelise hüpofosfateemiaga täiskasvanul (70 kg) ja lapsel (30 kg) hinnanguliselt vastavalt 0,290 l ööpäevas ja 0,136 ööpäevas ning vastav seerumisse toimuva dispositsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) umbes 16–19 päeva. Arvestades $t_{1/2}$ hinnanguid, on hinnanguline aeg püsikontsentratsiooni ekspositsiooni platoole jõudmiseks umbes 67 päeva. Pärast korduvate annuste manustamist lastest uuringus osalejatele jõudsid täheldatud minimaalsed kontsentratsioonid seerumis püsivale tasemele 8 nädalaga alates ravi algusest.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Burosumabil on ajas invariantne farmakokineetika, mis on annusega lineaarne subkutaanse annuse vahemikus 0,1 kuni 2,0 mg/kg.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Subkutaanse manustamisviisi korral täheldatakse X-liitelise hüpofosfateemiaga ja kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga uuringus osalejatel burosumabi seerumikontsentratsioonide ja fosfaatide seerumikontsentratsiooni tõusu vahelist otsest farmakokineetilise-farmakodünaamilist seost, mida kirjeldab hästi ka E_{max}/EC_{50} mudel. Burosumabi ja fosfaatide seerumikontsentratsioonid ja TmP/GFR suurenesid ja vähenesid paralleelselt ja saavutasid pärast iga annust maksimaalsed tasemed ligikaudu samas ajapunktis, mis toetab otsest farmakokineetilise-farmakodünaamilise seose olemasolu. Burosumabi AUC suurenedes suurenes seerumi fosfaatide, TmP/GFR ja $1,25-(OH)_2D$ sisalduses ravieelsega võrreldes toimunud muutuse AUC lineaarselt.

Farmakokineetika/farmakodünaamika lastel

Laste puhul ei ole täheldatud farmakokineetikas ega farmakodünaamikas olulisi muutusi võrreldes täiskasvanute farmakokineetika/farmakodünaamikaga. Burosumabi kliirens ja jaotusmaht sõltuvad kehakaalust.

Kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga lapsed

Burosumabi algannus kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga lastel põhineb populatsiooni farmakokineetika/farmakodünaamika mudelil ja simulatsioonidel, mis näitavad, et prognooside

kohaselt saavutatakse teatud osal kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga 1- kuni 12-aastastest lastest algannusega 0,4 mg/kg iga 2 nädala järel ja 13- kuni 17-aastastest noorukitest algannusega 0,3 mg/kg iga 2 nädala järel seerumi normaalsed fosfaadisaldused. Neid annuseid võib suurendada maksimaalse tasemeni 2,0 mg/kg iga 2 nädala järel (suurim simulatsioonides kasutatud annus).

Eripopulatsioonid

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid, kasutades andmeid laste ja täiskasvanute kohta, kellel oli XLH, ja kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga täiskasvanud uuringus osalejate kohta näitasid, et vanus, sugu, rass, etniline kuuluvus, seerumi albumiini algväärtus, seerumi aluselise fosfaadi algväärtus, seerumialaniini aminotransferaasi algväärtus ja kreatiniini kliirens $\geq 49,9$ ml/min ei olnud olulised burosumabi farmakokineetika ennustajad. Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal on burosumabi farmakokineetika omadused X-liitelise hüpofosfateemiaga ja kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga patsientidel sarnased.

Seerumi fosfaadi- ja kaltsiumisisaldus peale sööki

Burosumabi mõju söögijärgsele seerumi fosfaadi- ja kaltsiumisisaldusele uuriti kahes alauuringus (uuring UX023-CL301 ja UX023-CL303); 13 lapsel (vanuses > 3 aastat) ja 26 täiskasvanud patsiendil (vanuses 24...65 aastat). Seerumi fosfaadi- ja kaltsiumisisaldust mõõdeti lastel raviperioodi lõpus ja täiskasvanutel raviperioodi keskel. Vereproovid võeti pärast paastuperioodi ja uuesti 1...2 tundi pärast tavalist söögikorda.

Burosumabiga ravimine ei põhjustanud ühelgi lapsel või täiskasvanul alauuringutes söögiaegset või koheselt söögi järgset seerumi fosfaadi- või kaltsiumisisalduse vanusega kohandatud normi ülempiiri ületamist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilistes uuringutes normaalsete loomadega täheldati kõrvaltoimeid fosfaatide seerumikontsentratsiooni normaalsest vahemikust kõrgema kontsentratsiooni korral. Need toimed vastasid normaalse FGF23 tasemete inhibeerimisele tekkivale ülemäärasele vastusele, mille tulemusena tõusis seerumi fosfaatide sisaldus suprafüsioloogiliselt üle normaalse vahemiku ülempiiri.

Uuringud küülikute ja täiskasvanud ja noorte *Cynomolgus*-ahvidega näitasid seerumi fosfaatide sisalduse ja $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ annusest sõltuvat tõusu, mis kinnitas burosumabi farmakoloogilisi toimeid neil liikidel. Normaalsetel loomadel täheldati burosumabi annuste manustamisel, mille tulemusena loomadel seerumi fosfaatidekontsentratsioon ületas ligikaudu 8 mg/dl (2,6 mmol/l), mitme koe ja elundi (nt neerud, süda, kopsud ja aort) ektoopilist mineralisatsiooni ja mõnel juhul sellega seotud teiseid tagajärgi (nt nefrokaltsinoosi) hüpofosfateemia tõttu. X-liitelise hüpofosfateemia hiirte mudelis täheldati seerumi fosfaatide sisalduse samaväärsete tasemete korral ektoopilise mineralisatsiooni esinemissageduse olulist vähenemist, mis näitas, et ülemäärase FGF23 taseme korral mineralisatsiooni oht väheneb.

Täiskasvanud ja noortel ahvidel täheldati toimeid luudele, nagu muutused luude metabolismi markerites, ajukoore luu paksuse ja tiheduse suurenemine, luude üldise tiheduse suurenemine ja pikkade luude paksenemine. Need muutused tulenesid seerumi normaalsest kõrgematest fosfaatide sisaldustest, mis kiirendasid luude ainevahetust ja põhjustasid täiskasvanud loomadel ka luuümbrise hüperostoosi ja luude tugevuse vähenemist, kuid noortel loomadel testitud annustes seda ei esinenud. Burosumab ei soodustanud luude ebanormaalsel arengul, sest noorloomadel muutusi reieluu pikkuses ega luude tugevuses ei täheldatud. Luude muutused olid kooskõlas burosumabi farmakoloogiaga ja fosfaatide rolliga luude mineralisatsioonis, ainevahetuses ja uuenemises.

Kuni 40 nädalat kestnud korduvtoksilisuse uuringutes *Cynomolgus*-ahvidega täheldati isastel ahvidel munandivõrgustiku/seemnetorukeste mineralisatsiooni; seemnevedeliku analüüsis siiski muutusi ei täheldatud. Kõrvaltoimeid emasloomade reproduktiivorganitele neis uuringutes ei täheldatud.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse uuringus tiinete *Cynomolgus*-ahvidega täheldati platsenta mõõdukat mineralisatsiooni tiinetel loomadel, kellele manustati 30 mg/kg burosumabi, kui maksimaalne seerumi fosfaatidekontsentratsioon oli suurem kui ligikaudu 8 mg/dl (2,6 mmol/l). Tiinetel ahvidel täheldati tiinuseperioodi lühenemist ja sellega seotud enneaegse poegimise sagenemist annuste $\geq 0,3$ mg/kg kasutamisel, millele vastavad burosumabi kontsentratsioonid vastasid $\geq 0,875$ -kuni 1,39-kordsele eeldatavale kliinilisele tasemele. Burosumabi leiti loodete seerumis, mis näitab, et burosumabi transporditi läbi platsenta lootele. Teratogeensete toimete kohta tõendid puudusid. Loodetel või järglastel ektoopilist mineralisatsiooni ei täheldatud ning burosumab ei mõjutanud pre- ja postnataalset kasvu, sealhulgas järglaste ellujäämist.

Mittekliinilistes uuringutes täheldati normaalsetel loomadel ektoopilist mineralisatsiooni, kõige sagedamini neerudes, pärast burosumabi manustamist annustes, mille tulemusena olid seerumi fosfaatidekontsentratsioonid üle 8 mg/dl (2,6 mmol/l). Seerumi normaalsete fosfaatide sisalduste saavutamiseks burosumabiga ravitud X-liitelise hüpofosfateemiaga patsientide kliinilistes uuringutes ei ole nefrokaltsinoosi tekkimist ega kliiniliselt olulist süvenemist ega ektoopilist mineralisatsiooni täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Sorbitool (E 420)
Polüsorbaat 80
Metioniin
Vesinikkloriidhape 10% (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

CRYSVITA süstelahus süstlis

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 48 tunni jooksul temperatuuril 25 °C, valguse eest kaitstult.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

CRYSVITA süstelahus viaalides

Läbipaistev klaasviaal butüülkummist punnkorgi ja alumiiniumsulguriga.

Pakendis on üks viaal.

CRYSVITA süstelahus süstlis

Läbipaistev I tüüpi klaasist süstel kinnitatud roostevabast terasest nõelaga. Süstel on suletud jäiga polüpropüleenist ja elastomeerist nõelakattega ja fluoropolümeeriga-lamineeritud bromobutüülkummist kolvikorgiga.

Ravimi eri tugevusi saab eristada kolvivarre erineva värvi järgi:
10 mg (sinine), 20 mg (punane) ja 30 mg (roheline).

Pakendis on üks süstel.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

CRYSVITA süstelahus viaalides

Iga viaal on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne kasutamist viaali mitte loksutada.

Burosumabi manustamiseks tuleb kasutada aseptilisi võtteid ja steriilseid ühekordselt kasutatavaid süstlaid ja süstlanõelu.

CRYSVITA süstelahus süstlis

Lahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida. Vedelik peab olema läbipaistev kuni veidi veiklev, värvitu kuni kahvatupruunikas/-kollakas. Kui lahus on hägune, värvi muutnud või sisaldab nähtavaid osakesi, ei tohi lahust kasutada.

Pärast süstli külmkapist väljavõtmist tuleb enne burosumabi süstimist lasta süstlil soojeneda 45 minuti jooksul toatemperatuurini.

Põhjalikud juhised burosumabi subkutaanseks manustamiseks süstliga on esitatud pakendi infolehe lõpus.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Holland
+31 (0) 237200822
medinfo@kyowakirin.com

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/17/1262/001
EU/1/17/1262/002
EU/1/17/1262/003
EU/1/17/1262/004
EU/1/17/1262/005
EU/1/17/1262/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. veebruar 2018

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. veebruar 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Kyowa Kirin Co., Ltd.
Takasaki Plant
100-1 Hagiwara-machi
Takasaki
370-0013 Gunma
JAAPAN

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

allpharmed PHARBIL Arzneimittel GmbH
Hildebrandstr. 10-12
37081 Göttingen
SAKSAMAA

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Holland

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;

- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**10 mg KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CRYSVITA 10 mg süstelahus
burosumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 10 mg burosumabi 1 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, sorbitool (E 420), polüsorbaat 80, metioniin, 10% vesinikkloriidhape ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne kasutamist mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1262/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

CRYSVITA 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

10 mg VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

CRYSVITA 10 mg süstevedelik
burosumab
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**20 mg KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CRYSVITA 20 mg süstelahus
burosumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 20 mg burosumabi 1 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, sorbitool (E 420), polüsorbaat 80, metioniin, 10% vesinikkloriidhape ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne kasutamist mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1262/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

CRYSVITA 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

20 mg VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

CRYSVITA 20 mg süstevedelik
burosumab
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**30 mg KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CRYSVITA 30 mg süstelahus
burosumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 30 mg burosumabi 1 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, sorbitool (E 420), polüsorbaat 80, metioniin, 10% vesinikkloriidhape ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne kasutamist mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1262/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

CRYSVITA 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

30 mg VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

CRYSVITA 30 mg süstevedelik
burosumab
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**10 mg SÜSTLI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CRYSVITA 10 mg süstelahus süstlis
burosumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 10 mg burosumabi 0,33 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, sorbitool (E 420), polüsorbaat 80, metioniin, 10% vesinikkloriidhape ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne kasutamist mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1262/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

CRYSVITA 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

10 mg SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

CRYSVITA 10 mg süstevedelik
burosumab
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,33 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**20 mg SÜSTLI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CRYSVITA 20 mg süstelahus süstlis
burosumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 20 mg burosumabi 0,67 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, sorbitool (E 420), polüsorbaat 80, metioniin, 10% vesinikkloriidhape ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne kasutamist mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1262/005

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

CRYSVITA 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

20 mg SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

CRYSVITA 20 mg süstevedelik
burosumab
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,67 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**30 mg SÜSTLI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CRYSVITA 30 mg süstelahus süstlis
burosumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 30 mg burosumabi 1 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, sorbitool (E 420), polüsorbaat 80, metioniin, 10% vesinikkloriidhape ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne kasutamist mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1262/006

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

CRYSVITA 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

30 mg SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

CRYSVITA 30 mg süstevedelik
burosumab
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

CRYSVITA 10 mg süstelahus

CRYSVITA 20 mg süstelahus

CRYSVITA 30 mg süstelahus

burosumab

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on CRYSVITA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne CRYSVITA kasutamist
3. Kuidas CRYSVITA't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas CRYSVITA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on CRYSVITA ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on CRYSVITA

CRYSVITA sisaldab toimeainena burosumabi. See ravim kuulub inimese monoklonaalsete antikehade rühma.

Milleks CRYSVITA't kasutatakse

CRYSVITA't kasutatakse X-liitelise hüpofosfateemia raviks. Seda kasutatakse 1- kuni 17-aastastel lastel ja noorukitel ning täiskasvanutel.

CRYSVITA't kasutatakse kasvajast põhjustatud osteomalaatsia raviks 1- kuni 17-aastastel lastel ja noorukitel ning täiskasvanutel, kellel ei saa seda seisundit põhjustavat kasvajat edukalt eemaldada või leida.

Mis on X-liiteline hüpofosfateemia

X-liiteline hüpofosfateemia on geneetiline haigus.

- X-liitelise hüpofosfateemiaga inimestel on hormooni fibroblastide kasvufaktor 23 (FGF23) sisaldused kõrgemad.
- FGF23 langetab vere fosfaatide sisaldust.
- Vähene fosfaatide sisaldus võib:
 - takistada luude korralikku kõvastumist ning lastel ja noorukitel ei saa luud korralikult kasvada;
 - põhjustada luude ja liigeste valu ja jäikust.

Mis on kasvajast põhjustatud osteomalaatsia

- Kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga inimestel on teatavat liiki kasvajate poolt produtseeritava hormooni FGF23 sisaldus suurenenud.
- FGF23 vähendab vere fosfaadisisaldust.
- Fosfaadivaegus võib põhjustada luude pehmenemist, lihasnõrkust, väsimust, luuvalu ja -murde.

Kuidas CRYSVITA toimib

CRYSVITA seondub veres FGF23-ga, kaotades sellega FGF23 toime ja suurendades vere fosfaatide sisaldust, et saavutada normaalne fosfaatide sisaldus.

2. Mida on vaja teada enne CRYSVITA kasutamist

CRYSVITA't ei tohi kasutada

- kui olete burosumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui kasutate toidulisandina fosfaate või teatavaid D-vitamiini toidulisandeid (mis sisaldavad nn aktiivset D-vitamiini, nt kaltsitriooli);
- kui teie vere fosfaatide sisaldus on juba kõrge (hüperfosfateemia);
- kui teil on raske neeruhaigus või neerupuudulikkus.

Allergilised reaktsioonid

Ükskõik millise järgmise kõrvaltoime tekkimisel lõpetage CRYSVITA kasutamine ja võtke kohe ühendust oma arstiga, sest need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud:

- lööve ja sügelus kogu kehal;
- laugude, suu või huulte turse (angioödeem);
- õhupuudus;
- südametegevuse kiirenemine;
- higistamine.

Ärge kasutage CRYSVITA't, kui mõni eeltoodud hoiatus puudutab teid. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne CRYSVITA kasutamist nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Nahareaktsioonid

Süstekohal võib tekkida nahareaktsioone, lisateavet vt lõik 4. Raske nahareaktsiooni tekkimisel öelge seda arstile.

Analüüsid ja kontrollimised

Teie arst kontrollib ravi ajal teie vere ja uriini fosfaatide ja kaltsiumi sisaldust ja võib teha teile ravi ajal ka neerude ultraheliuuringu hüperfosfateemia (vere liiga kõrge fosfaatide sisaldus) ja ektoopilise mineralisatsiooni (kaltsiumi kogunemine kudedesse, näiteks neerudesse) tekkimise riski vähendamiseks. Aeg-ajalt kontrollitakse ka teie kõrvalkilpnäärme hormooni sisaldust seerumis.

Alla 1-aastased lapsed

CRYSVITA't ei tohi manustada alla 1 aasta vanustele lastele, sest ravimi ohutust ja toimeid sellel vanuserühmal ei ole uuritud.

Muud ravimid ja CRYSVITA

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Ärge võtke CRYSVITA't ja öelge oma arstile, kui võtate:

- toidulisanditena fosfaate
- teatavaid D-vitamiini toidulisandeid (mis sisaldavad nn aktiivset D-vitamiini, nt kaltsitriooli). Mõningate D-vitamiini toidulisandite kasutamist võite jätkata või alustada ning teie arst annab teile nõu, millised need on.

Enne CRYSVITA võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui võtate ravimeid, mille toime kehas sarnaneb kaltsiumile (kaltsimimeetikumid). Koos kasutamisel võivad need vere kaltsiumi sisaldust vähendada;

- kui teil on kasvajast põhjustatud osteomalaatsia ja hakkate saama olemasoleva kasvaja ravi (nt kiiritusravi või kirurgiline eemaldamine). Sel juhul alustatakse ravi CRYSVITA'ga pärast olemasoleva kasvaja ravi ja kui seerumi fosfaadisaldused on madalad.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga. Sest ei ole teada, kas CRYSVITA võib lapsele toimet avaldada.

CRYSVITA't ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

Kui võite rasestuda, peate CRYSVITA kasutamise ajal kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit. Arutage seda oma arstiga.

Ei ole teada, kas CRYSVITA eritub rinnapiima, ning riski vastsündinutele või imikutele ei saa välistada. Pidage nõu oma arstiga.

Autojuhtimine, jalgrattaga sõitmine ja masinate kasutamine

CRYSVITA võib põhjustada pearinglust ja mõjutada teie jalgrattaga sõitmise, tööriistade ja masinate kasutamise või autojuhtimise võimet. Kui arvate, et see mõjutab teid, ärge sõitke jalgrattaga ega kasutage tööriistu või masinaid ega juhtige autot ning öelge seda arstile.

CRYSVITA sisaldab sorbitooli

Ravim sisaldab 45,91 mg sorbitooli ühes viaalis, mis vastab 45,91 mg/ml.

3. Kuidas CRYSVITA't kasutada

CRYSVITA't süstib teile koolitatud tervishoiutöötaja õlavarre, kõhu, tuhara või reie piirkonda naha alla (subkutaanselt). Seda ravimit manustab teile või teie lapsele tervishoiutöötaja. Teise võimalusena võib teie arst soovitada teil ise ennast või oma last süstida. Tervishoiutöötaja näitab teile, kuidas seda teha. Esimene süst pärast ravi alustamist või igat annuse muutmist tuleb teha tema juuresolekul. Selle infolehe lõpus on üksikasjalik lõik 'Kasutusjuhend'. Endale või oma lapsele CRYSVITA't süstides järgige alati hoolikalt selles esitatud juhiseid.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, meditsiiniõde või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõde või apteekriga.

Kui palju CRYSVITA't te vajate

Annus sõltub teie kehakaalust. Õige annuse määrab teile arst.

Annus X-liitelise hüpofosfateemia ja kasvajast põhjustatud osteomalaatsia korral

Teie CRYSVITA annust on vaja süstida:

- iga kahe nädala järel 1...17-aastastele lastele ja noorukitele
- iga nelja nädala järel täiskasvanutele.

Teie arst kontrollib aeg-ajalt, kas teie annus on õige, ja võib vajaduse korral teie annust või annuse sagedust muuta.

Maksimaalne annus X-liitelise hüpofosfateemiaga patsientidele

Maksimaalne teie X-liitelise hüpofosfateemia raviks manustatav annus on 90 mg.

Maksimaalne annus kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga patsientidele

Kasvajast põhjustatud osteomalaatsia raviks manustatav maksimaalne annus on:

- 1- kuni 12-aastastel lastel – 90 mg;
- 13- kuni 17-aastastel noorukitel – 180 mg.

Kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga patsiendid

Kui teil on kasvajast põhjustatud osteomalaatsia ja vajate olemasoleva kasvaja ravi (nt kiiritusravi või kirurgilist eemaldamist), katkestab arst ravi CRYSVITA'ga. Pärast kasvaja ravi lõpetamist kontrollib arst teie fosfaadisisaldusi ja kui seerumi fosfaadisisaldused on madalad, alustab uuesti ravi CRYSVITA'ga.

Kui teile manustatakse CRYSVITA't rohkem, kui ette nähtud

Kui te arvate, et teile on manustatud CRYSVITA't liiga palju, öelge seda kohe arstile.

Kui teil jääb CRYSVITA annus vahele

Kui annus jäi saamata, öelge seda kohe arstile. Vahelejäänud annus tuleb manustada niipea kui võimalik ja teie arst korraldab edasiste annuste ajad vastavalt ümber.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimed X-liitelise hüpofosfateemiaga lastel ja noorukitel

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 lapsel ja noorukil 10st)

- hamba abstsess (infektsioon)
- köha
- peavalu
- pearinglus
- oksendamine
- iiveldus
- kõhulahtisus
- kõhukinnisus
- hammaste lagunemine või augud
- lööve
- lihasvalu (müalgia) ja käte ja jalgade valu
- reaktsioonid süstekohal, mis võivad olla:
 - punetus või lööve
 - valu või sügelus
 - turse
 - verejooks või verevalum
- Need reaktsioonid süstekohal on tavaliselt kerged ja tekivad ühe ööpäeva jooksul pärast süsti ning leevenevad tavaliselt ligikaudu 1 kuni 3 päeva jooksul.
- palavik
- vere madal D-vitamiini sisaldus

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Suurenenud fosfaadisisaldus veres

Kõrvaltoimed kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga lastel ja noorukitel

Kõrvaltoimed kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga lastel ja noorukitel ei ole teada, sest kliinilisi uuringuid ei ole läbi viidud.

Kõrvaltoimed X-liitelise hüpofosfateemiaga ja kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga täiskasvanutel

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 täiskasvanul 10st)

- Hamba mädanik (infektsioon)
- Peavalu
- Pearinglus

- Rahutute jalgade sündroom (vastupandamatu tung liigutada jalgu, et peatada ebamugavad, valusad või veidrased aistingud jalgades, eriti enne magamaminekut või öösel)
- Kõhukinnisus
- Seljavalu
- Lihasspasm
- Reaktsioonid süstekohal, sealhulgas valu või turse
- Madal D-vitamiini sisaldus veres

Sage (võib esineda kuni 1 täiskasvanul 10st)

- Lööve
- Suurenenud fosfaadisaldus veres

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas CRYSVITA't säilitada

Hoidke CRYSVITA't laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage CRYSVITA't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja etiketil pärast „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage CRYSVITA't, kui see sisaldab nähtavaid osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

Kui teete endale süste ise, lugege juhiseid kasutamata ravimite ja tarvikute kasutuselt kõrvaldamise kohta kasutusjuhendi 5. sammust pakendi infolehe lõpus.

Küsi oma tervishoiuteenuste osutajalt või apteekrilt, kui teil tekib küsimusi selle kohta, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida CRYSVITA sisaldab

Toimeaine on burosumab. Üks viaal sisaldab kas 10, 20 või 30 mg burosumabi.

Teised koostisosad on histidiin, sorbitool (E 420), polüsorbaat 80, metioniin, 10% vesinikkloriidhape ja süstevesi (lisateavet vt „CRYSVITA sisaldab sorbitooli“ lõigus 2).

Kuidas CRYSVITA välja näeb ja pakendi sisu

CRYSVITA on saadaval läbipaistva kuni veidi veikleva, värvitu kuni helekollase/-pruuni süstelahusena väikeses klaasviaalis. Igas pakendis on 1 viaal.

Müügiloo hoidja

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Holland

medinfo@kyowakirin.com

Tootja

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH

Hildebrandstr. 10-12

37081 Göttingen

Saksamaa

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Holland

Infoleht on viimati uuendatud.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

KASUTUSJUHEND

Enne CRYSVITA kasutamist lugege hoolikalt läbi järgmised juhised:

- Süstige ennast või oma last vaid sel juhul, kui arst on teile selleks juhise andnud.
- Võite süstida ainult pärast süstimisvõtete kohta väljaõppe saamist. Esimene süst pärast ravi alustamist ja igat annuse muutmist tuleb teha tervishoiutöötaja juuresolekul.
- Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, meditsiiniõde või apteeker (tervishoiutöötaja) on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma tervishoiutöötajaga.
- Teie õige annuse määrab teie arst. Teie annust mõõdetakse milligrammides (mg). CRYSVITA on saadaval kolme eri tugevusega viaalides: 10 mg, 20 mg ja 30 mg. Iga viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutage igaks süstiks alati uut CRYSVITA viaali, vt 5. sammust, kuidas kasutatud viaale ja muid tarvikuid kasutuselt kõrvaldada.
- Teie tervishoiutöötaja ütleb teile, kui palju CRYSVITA't peate endale või oma lapsele süstima. Teile või teie lapsele võidakse anda õige annuse saamiseks mitu viaali.
- Kui teie tervishoiutöötaja ütleb, et vajaliku annuse süstimiseks on vaja teha mitu süsti, peate allpool esitatud 2.–5. sammu iga süste puhul kordama. Kasutage igaks süstiks uusi tarvikuid ja süstekohta erinevas kehapiirkonnas.
- Kasutage süstimiseks ainult süstalt ja nõelu, mille on teile andnud või välja kirjutanud teie tervishoiutöötaja.
 - Kasutage alati vedeliku väljatõmbamiseks suurt nõela ja pidage meeles vahetada see vedeliku süstimiseks väikese nõela vastu.
 - Vale süstla või nõela kasutamisel võite saada vale annuse või süst võib olla valusam.
- CRYSVITA manustamisel väikelapsele võib olla vajalik teise isiku abi.
- Ärge kasutage CRYSVITA't, kui olete selle ravimi mis tahes koostisosade suhtes allergiline. Lõpetage CRYSVITA kasutamine, kui süstimise ajal või pärast süsti tekib allergiline reaktsioon, ja võtke kohe ühendust oma tervishoiutöötajaga. Lisateavet vt pakendi infolehe lõigust 2.

1. samm. Pange tarvikud valmis ja kontrollige need üle

Võtke vajalikud CRYSVITA viaalid külmkapist välja.

Kontrollige iga viaali etiketile märgitud ravimi tugevust.

Veenduge, et teil on õige arv viaale vastavalt teie tervishoiutöötaja soovitatud annusele milligrammides.

Kui te ei ole kindel, küsige nõu oma tervishoiutöötajalt.

Laske viaalidel 30 minutit toatemperatuurini soojeneda. Ärge viaale mingil viisil soojendage, näiteks kuuma veega või mikrolaineahjus. Ärge hoidke viaale otsese päikesevalguse käes.

Kontrollige viaali etiketil olevat kõlblikkusaja lõppu (märgitud pärast EXP).

Kontrollige viaalis sisalduvat vedelikku. Ärge loksutage.

Ärge kasutage viaali, kui:

- selle kõlblikusaeg on möödunud;
- selles olev vedelik on värvi muutnud, hägune või sisaldab osakesi. CRYSVITA vedelik peab olema selge kuni veidi veiklev, värvitu kuni helepruun-kollane.



Asetage kõik vajalikud esemed puhtale, tasasele pinnale. Igaks süstiks vajate:

- A. Süstimiseks CRYSVITA viaali
- B. Üht kolviga süstalt
- C. Üht suurt süstlanõela CRYSVITA väljatõmbamiseks
- D. Üht väikest süstlanõela CRYSVITA süstimiseks
- E. Alkoholiga immutatud lappe
- F. Teravate esemete konteinerit
- G. Plaastrit (vajaduse korral)
- H. Marlilappi või vapitupsu

Kui teil neid tarvikuid ei ole, võtke ühendust oma tervishoiutöötajaga.

Teie tervishoiutöötaja selgitab teile erinevate nõelte kasutamist.

Suurt nõela kasutatakse CRYSVITA väljatõmbamiseks viaalist.

Väikest nõela kasutatakse CRYSVITA süstimiseks.

Kui te ei ole kindel, küsige enne kasutamist nõu oma tervishoiutöötajalt.

Ärge kasutage esemeid, millel on mingi osa puudu või mis on mingil viisil kahjustatud.

Ärge eemaldage nõeltelt korre enne, kui olete valmis neid kasutama.

Enne 2. sammuga jätkamist peske vee ja seebiga hoolikalt käed.

2. samm. Tõmmake CRYSVITA välja ja valmistage süst ette

Eemaldage viaalilt tihendkork, mille all on kummist punnkork.

Puhastage kummist punnkorki alkoholiga immutatud lapiga ja laske sellel kuivada. Ärge puudutage kummist punnkorki pärast selle puhastamist.



Valige **suur** nõel ja võtke see steriilsest pakendist välja, kuid ärge eemaldage nõelalt korki.

Nõela süstlale kinnitamiseks hoidke ühe käega **suure** nõela kaitsekorgist ja teise käega süstla silindrist.

Olenevalt teile antud tarvikutest peate:

- suruma nõela alla ja keerama selle päripäeva süstlale kinni;
- **või** suruma nõela alla, kuni see on kindlalt kinnitunud.

Ärge puudutage nõela ennast ega süstla otsa, millele nõel kinnitub.

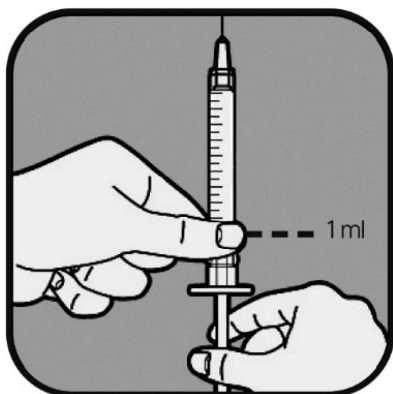
Kui nõel on kindlalt kinnitunud, hoidke süstla silindrist kinni ja suunake nõel ülespidi.

Eemaldage nõelakork, tõmmates selle otse ära.

Ärge visake nõelakorki ära.

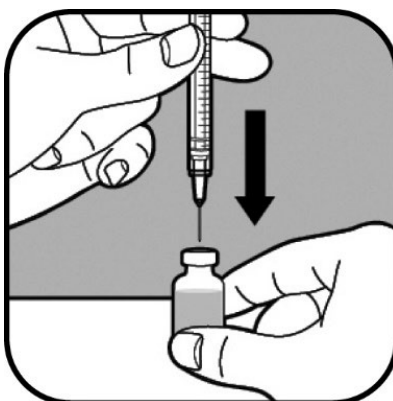
Pärast korki eemaldamist ärge puudutage nõela ega laske nõelal puudutada ühtki pinda.

Ärge kasutage süstalt, kui olete sellel pärast korgi eemaldamist kukkuda lasknud või kui nõel näib olevat vigastatud.



Teie tervishoiutöötaja ütleb, kui palju vedelikku teil on vaja süstida. Tavaliselt vajate igaks süstiks 1 ml. Teie tervishoiutöötaja näitab, millist tähist kasutada, kui teil on vaja süstida vähem kui 1 ml. Kasutage alati oma annusele vastavat tähist. Kui te ei ole kindel, küsige enne kasutamist nõu oma tervishoiutöötajalt.

Tõmmake süstla kolbi tagasi, kuni kolvi ots on kohakuti teie annusele vastava tähisega. See täidab süstla õhuga.

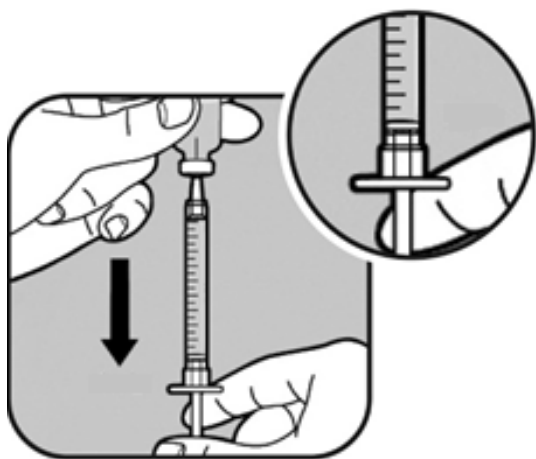


Hoidke viaali tasasel pinnal. Sisestage aeglaselt suur nõel läbi kummist punnkorgi viaali. Ärge laske nõelaotsal puudutada viaalis olevat vedelikku. Kui nõelaots puudutab vedelikku, tõmmake nõela aeglaselt tagasi, kuni see enam vedelikku ei puuduta.

Suruge aeglaselt kolb süstlasse. See surub õhu süstlast viaali.



Hoides nõela viaalis, pöörake viaal alaspidi. Veenduge, et nõela ots on vedeliku põhjas.



Tõmmake süstla täitmiseks kolbi aeglaselt tagasi, kuni kolvi ots on kohakuti teie annusele vastava tähisega.
Hoidke nõelaots alati vedelikus.



Kontrollige süstlas olevat vedelikku õhumullide suhtes.

Kui näete õhumulle,

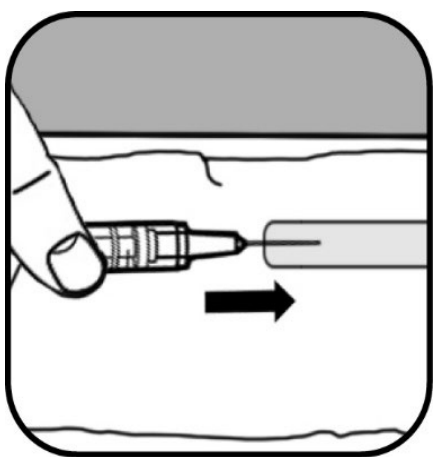
- hoidke süstalt püsti, nii et nõel on endiselt viaalis;
- koputage kergelt sõrmega silindrile õhumullide eemaldamiseks;
- kui õhumullid on ülaosas, vajutage aeglaselt kolvile õhumullide väljasurumiseks.

Kontrollige oma annust jälle süstlal olevate tähiste suhtes.

Vajaduse korral tõmmake välja veel veidi vedelikku, et jõuda kohakuti teie annust näitava tähisega.

Kontrollige uuesti õhumullide suhtes ja vajaduse korral korrake sama tegevust.

Kui süstlas mulle ei ole, tõmmake süstal ja nõel otse alla viaalist välja.



Eemaldage suur nõel süstlalt.

- Selleks võtke suure nõela kork ja asetage see tasasele pinnale.
- Lükake teise käega suur nõel korgisse ja tõmmake see ülespoole nõela katmiseks teist kätt kasutamata, et vältida vigastusi. Seejärel kinnitage teise käega kork klõpsuga.
- Olenevalt oma tarvikutest peate:
 - süstlalt eemaldamiseks keerama korgiga suurt nõela vastupäeva;
 - või tõmbama korgiga suure nõela otse süstlalt ära ja kõrvaldama selle teravate esemete konteinerisse.

Valige **väike** nõel ja võtke see steriilsest pakendist välja, kuid ärge eemaldage nõelalt korki.

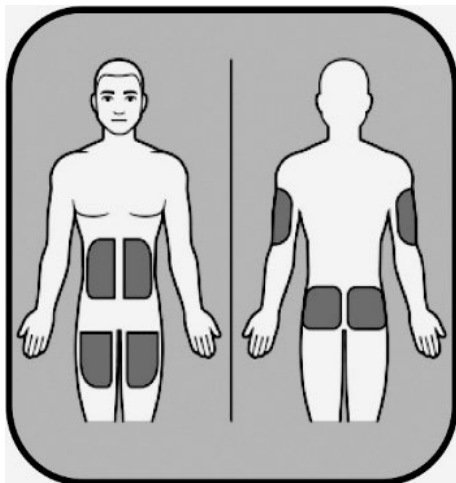
Nõela süstlale kinnitamiseks hoidke ühe käega **väikese** nõela kaitsekorgist ja teise käega süstla silindrist.

Olenevalt teile antud tarvikutest peate:

- suruma nõela alla ja keerama selle päripäeva süstlale kinni;
- **või** suruma nõela alla, kuni see on kindlalt kinnitunud.

Ärge puudutage nõela ennast ega süstla otsa, millele nõel kinnitub.

3. samm. Süstekoha ettevalmistamine



Süst tuleb teha nahaalusesse rasvkoekihti. Peate valima süstekoha. Kui teete süsti ise, on sobivad piirkonnad:

- kõhu piirkond, reite ülaosa.

Kui süstite kedagi teist, on sobivad piirkonnad:

- kõhu piirkond, reite ülaosa, õlavarte välisküljed, tuharad.

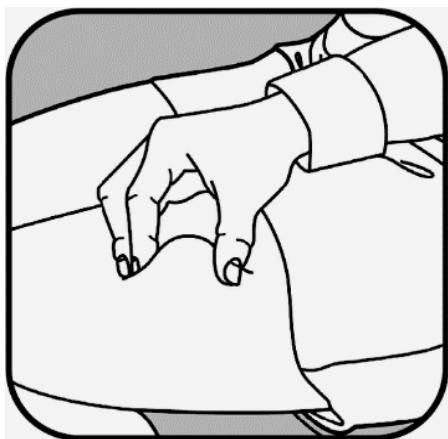
Ärge süstige:

- valulikku, punetavasse, verevalumiga ega vigastatud nahaga piirkonda;
- venitus- või muude armidega (sealhulgas põletusarmidega) piirkonda;
- otse sünnimärki või selle ümbrusesse.

Kui teete mitu süsti, kasutage igaks süstiks erinevat süstekohta. Puhastage iga süstekoht uue alkoholiga immutatud lapiga ja laske nahal kuivada.

CRYSVITA't tuleb süstida puhtasse, kuiva nahapiirkonda.

4. samm. CRYSVITA süstimine

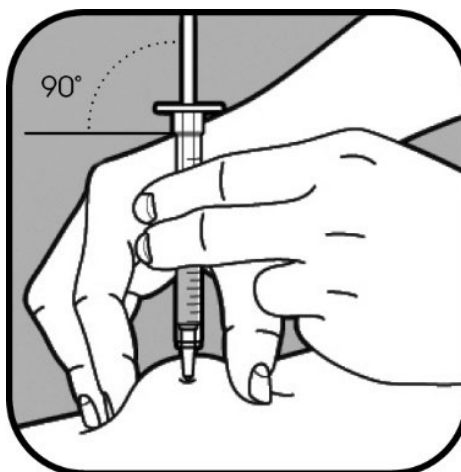
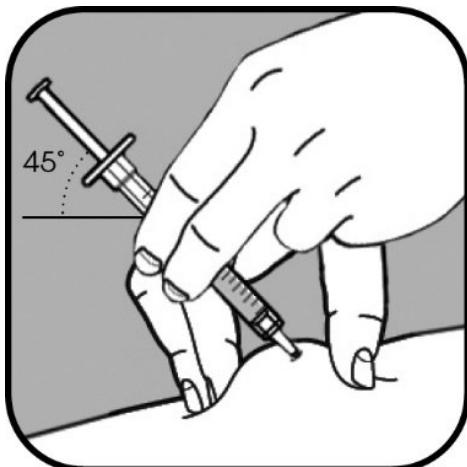


Eemaldage väikeselt nõelalt kork, tõmmates selle otse ära.

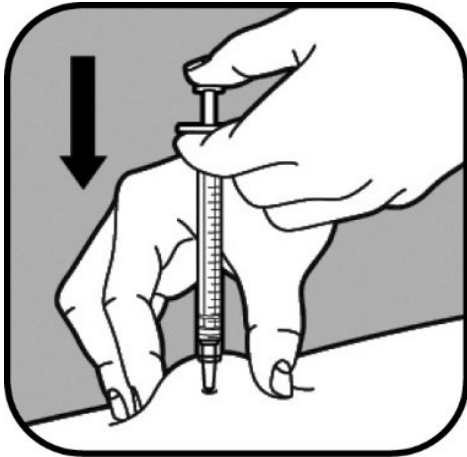
Pigistage nahk kindlalt pöidla ja sõrmede vahele, tekitades ligikaudu 5 cm laiuse ala.

Võtke süstal oma domineeriva käe pöidla ja nimetissõrme vahele.

Nõel tuleb sisestada nahasse 45° või 90° nurga all. Teie tervishoiutöötaja näitab, millist nurka peaksite kasutama.

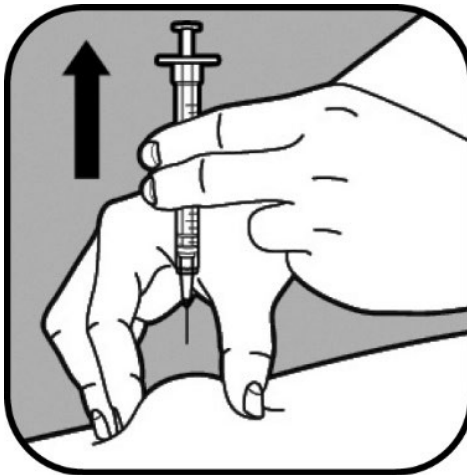


Sisestage nõel kiire, noolevisketaolise liigutusega kokkupigistatud nahka. Ärge suruge kolvile nõela sisestamise ajal.



Kui nõel on sisestatud, ärge liigutage seda ringi.

Hoidke nahka endiselt kinni. Suruge aeglaselt, kuni 30 sekundi jooksul süstla kolvile, kuni süstal on tühi.



Kui kogu annus on süstitud, tõmmake süstal ettevaatlikult otse välja.

Vabastage kokkupigistatud nahk. Vajutage süstekohale mõneks sekundiks vatitups või marlilapp, et veritsemist peatada. Vajaduse korral pange peale plaaster.

Ärge hõõruge süstekohta.

Vigastuse vältimiseks ärge pange väikesele nõelale korki tagasi peale. Pange korgita nõel teravate esemete konteinerisse.

5. samm. Pärast iga süsti

Pange oma kasutatud nõelad, korgid ja süstlad teravate esemete konteinerisse, viaalid tuleb kasutuselt kõrvaldada kohalike eeskirjade kohaselt.

Ärge visake nõelu ega süstlaid olmeprügi hulka.

Ärge hoidke ravimijääkidega viaale edaspidiseks alles ega andke neid teistele.

Kui teravate esemete konteiner on peaaegu täis, peate järgima uue konteineri tellimiseks ja selle õigesti kasutuselt kõrvaldamiseks kohalikke nõudeid.

Pidage meles: mitme süsti tegemisel korrake 2.–5. sammu iga süsti puhul.

Kasutage iga süsti korral uusi tarvikuid.

Märkige üles süsti kuupäev ja kõik süstekohad, kuhu olete süstinud, et kasutada järgmisel süstimisel teisi kohti.

Video, milles näidatakse, kuidas süsti ette valmistada ja süstida, on saadaval järgmise lingi kaudu:

www.myinject.eu.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

CRYSVITA 10 mg süstelahus süstlis
CRYSVITA 20 mg süstelahus süstlis
CRYSVITA 30 mg süstelahus süstlis
burosumab

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on CRYSVITA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne CRYSVITA kasutamist
3. Kuidas CRYSVITA't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas CRYSVITA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on CRYSVITA ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on CRYSVITA

CRYSVITA sisaldab toimeainena burosumabi. See ravim kuulub inimese monoklonaalsete antikehade rühma.

Milleks CRYSVITA't kasutatakse

CRYSVITA't kasutatakse X-liitelise hüpofosfateemia raviks. Seda kasutatakse 1- kuni 17-aastastel lastel ja noorukitel ning täiskasvanutel.

CRYSVITA't kasutatakse kasvajast põhjustatud osteomalaatsia raviks 1- kuni 17-aastastel lastel ja noorukitel ning täiskasvanutel, kellel ei saa seda seisundit põhjustavat kasvajat edukalt eemaldada või leida.

Mis on X-liiteline hüpofosfateemia

X-liiteline hüpofosfateemia on geneetiline haigus.

- X-liitelise hüpofosfateemiaga inimestel on hormooni fibroblastide kasvufaktor 23 (FGF23) sisaldused kõrgemad.
- FGF23 langetab vere fosfaatide sisaldust.
- Vähene fosfaatide sisaldus võib:
 - takistada luude korralikku kõvastumist ning lastel ja noorukitel ei saa luud korralikult kasvada;
 - põhjustada luude ja liigeste valu ja jäikust.

Mis on kasvajast põhjustatud osteomalaatsia

- Kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga inimestel on teatavat liiki kasvajate poolt produtseeritava hormooni FGF23 sisaldus suurenenud.
- FGF23 vähendab vere fosfaadisisaldust.
- Fosfaadivaegus võib põhjustada luude pehmenemist, lihasnõrkust, väsimust, luuvalu ja -murde.

Kuidas CRYSVITA toimib

CRYSVITA seondub veres FGF23-ga, kaotades sellega FGF23 toime ja suurendades vere fosfaatide sisaldust, et saavutada normaalne fosfaatide sisaldus.

2. Mida on vaja teada enne CRYSVITA kasutamist

CRYSVITA't ei tohi kasutada

- kui olete burosumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui kasutate toidulisandina fosfaate või teatavaid D-vitamiini toidulisandeid (mis sisaldavad nn aktiivset D-vitamiini, nt kaltsitriooli);
- kui teie vere fosfaatide sisaldus on juba kõrge (hüperfosfateemia);
- kui teil on raske neeruhaigus või neerupuudulikkus.

Allergilised reaktsioonid

Ükskõik millise järgmise kõrvaltoime tekkimisel lõpetage CRYSVITA kasutamine ja võtke kohe ühendust oma arstiga, sest need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud:

- lööve ja sügelus kogu kehal;
- silmalaugude, suu või huulte turse (angioödeem);
- õhupuudus;
- südametegevuse kiirenemine;
- higistamine.

Ärge kasutage CRYSVITA't, kui mõni eeltoodud hoiatus puudutab teid. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne CRYSVITA kasutamist nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Nahareaktsioonid

Süstekohal võib tekkida nahareaktsioone, lisateavet vt lõik 4. Raske nahareaktsiooni tekkimisel öelge seda arstile.

Analüüsid ja kontrollimised

Teie arst kontrollib ravi ajal teie vere ja uriini fosfaatide ja kaltsiumi sisaldust ja võib teha teile ravi ajal ka neerude ultraheliuuringu hüperfosfateemia (vere liiga kõrge fosfaatide sisaldus) ja ektoopilise mineralisatsiooni (kaltsiumi kogunemine kudedesse, näiteks neerudesse) tekkimise riski vähendamiseks. Aeg-ajalt kontrollitakse ka teie kõrvalkilpnäärme hormooni sisaldust seerumis.

Alla 1-aastased lapsed

CRYSVITA't ei tohi manustada alla 1 aasta vanustele lastele, sest ravimi ohutust ja toimeid sellel vanuserühmal ei ole uuritud.

Muud ravimid ja CRYSVITA

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Ärge kasutage CRYSVITA't ja öelge oma arstile, kui võtate:

- toidulisanditena fosfaate
- teatavaid D-vitamiini toidulisandeid (mis sisaldavad nn aktiivset D-vitamiini, nt kaltsitriooli). Mõningate D-vitamiini toidulisandite kasutamist võite jätkata või alustada ning teie arst annab teile nõu, millised need on.

Enne CRYSVITA kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui võtate ravimeid, mille toime kehas sarnaneb kaltsiumile (kaltsimimeetikumid). Koos kasutamisel võivad need vere kaltsiumi sisaldust vähendada;

- kui teil on kasvajast põhjustatud osteomalaatsia ja hakkate saama olemasoleva kasvaja ravi (nt kiiritusravi või kirurgiline eemaldamine). Sel juhul alustatakse ravi CRYSVITA'ga pärast olemasoleva kasvaja ravi ja kui seerumi fosfaadisaldused on madalad.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga. Sest ei ole teada, kas CRYSVITA võib lapsele toimet avaldada.

CRYSVITA't ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

Kui võite rasestuda, peate CRYSVITA kasutamise ajal kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit. Arutage seda oma arstiga.

Ei ole teada, kas CRYSVITA eritub rinnapiima, ning riski vastsündinutele või imikutele ei saa välistada. Pidage nõu oma arstiga.

Autojuhtimine, jalgrattaga sõitmine ja masinate kasutamine

CRYSVITA võib põhjustada pearinglust ja mõjutada teie jalgrattaga sõitmise, tööriistade ja masinate kasutamise või autojuhtimise võimet. Kui arvate, et see mõjutab teid, ärge sõitke jalgrattaga ega kasutage tööriistu või masinaid ega juhtige autot ning öelge seda arstile.

CRYSVITA sisaldab sorbitooli

CRYSVITA 10 mg süstelahus süstlis. Ravim sisaldab 15,30 mg sorbitooli ühes süstlis.

CRYSVITA 20 mg süstelahus süstlis. Ravim sisaldab 30,61 mg sorbitooli ühes süstlis.

CRYSVITA 30 mg süstelahus süstlis. Ravim sisaldab 45,91 mg sorbitooli ühes süstlis.

3. Kuidas CRYSVITA't kasutada

CRYSVITA't süstib teile koolitatud tervishoiutöötaja õlavarre, kõhu, tuhara või reie piirkonda naha alla (subkutaanselt). Seda ravimit võib manustada teile tervishoiutöötaja või arst võib teil või teie hooldajal soovitada CRYSVITA't süstida. Kui teil soovitatakse end ise süstida, annab tervishoiutöötaja teile enne esmakordset ise süstimist väljaõppe, et näidata teile või teie hooldajale, kuidas CRYSVITA't kasutada.

Esimene süst pärast ravi alustamist või igat annuse muutmist tuleb teha tervishoiutöötaja juuresolekul. Selle infolehe lõpus on üksikasjalik lõik 'Kasutusjuhend'. Endale või oma lapsele CRYSVITA't süstides järgige alati hoolikalt selles esitatud juhiseid.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, meditsiiniõde või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõde või apteekriga.

Kui palju CRYSVITA't te vajate

Annus sõltub teie kehakaalust. Õige annuse määrab teile arst.

Annus X-liitelise hüpofosfateemia ja kasvajast põhjustatud osteomalaatsia korral

Teie CRYSVITA annust on vaja süstida:

- iga kahe nädala järel 1...17-aastastele lastele ja noorukitele
- iga nelja nädala järel täiskasvanutele.

Teie arst kontrollib aeg-ajalt, kas teie annus on õige, ja võib vajaduse korral teie annust või annuse sagedust muuta.

Maksimaalne annus X-liitelise hüpofosfateemiaga patsientidele

X-liitelise hüpofosfateemia raviks teile manustatav maksimaalne annus on 90 mg.

Maksimaalne annus kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga patsientidele

Kasvajast põhjustatud osteomalaatsia raviks manustatav maksimaalne annus on:

- 1- kuni 12-aastastel lastel – 90 mg;
- 13- kuni 17-aastastel noorukitel – 180 mg.

Kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga patsiendid

Kui teil on kasvajast põhjustatud osteomalaatsia ja vajate olemasoleva kasvaja ravi (nt kiiritusravi või kirurgilist eemaldamist), katkestab arst ravi CRYSVITA'ga. Pärast kasvaja ravi lõpetamist kontrollib arst teie fosfaadisisaldusi ja kui seerumi fosfaadisisaldused on madalad, alustab uuesti ravi CRYSVITA'ga.

Kui teile manustatakse CRYSVITA't rohkem, kui ette nähtud

Kui te arvate, et teile on manustatud CRYSVITA't liiga palju, öelge seda kohe arstile.

Kui teil jääb CRYSVITA annus vahele

Kui annus jäi saamata, öelge seda kohe arstile. Vahelejäänud annus tuleb manustada niipea kui võimalik ja teie arst korraldab edasiste annuste ajad vastavalt ümber.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimed X-liitelise hüpofosfateemiaga lastel ja noorukitel

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 lapsel ja noorukil 10st)

- hamba abstsess (infektsioon)
- köha
- peavalu
- pearinglus
- oksendamine
- iiveldus
- kõhulahtisus
- kõhukinnisus
- hammaste lagunemine või augud
- lööve
- lihasvalu (müalgia) ja käte ja jalgade valu
- reaktsioonid süstekohal, mis võivad olla:
 - punetus või lööve
 - valu või sügelus
 - turse
 - verejooks või verevalum

Need reaktsioonid süstekohal on tavaliselt kerged ja tekivad ühe ööpäeva jooksul pärast süsti ning leevenevad tavaliselt ligikaudu 1 kuni 3 päeva jooksul.

- palavik
- vere madal D-vitamiini sisaldus

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Suurenenud fosfaadisisaldus veres

Kõrvaltoimed kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga lastel ja noorukitel

Kõrvaltoimed kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga lastel ja noorukitel ei ole teada, sest kliinilisi uuringuid ei ole läbi viidud.

Kõrvaltoimed X-liitelise hüpofosfateemiaga ja kasvajast põhjustatud osteomalaatsiaga täiskasvanutel

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 täiskasvanul 10st)

- Hamba mädanik (infektsioon)
- Peavalu
- Pearinglus
- Rahutute jalgade sündroom (vastupandamatu tung liigutada jalgu, et peatada ebamugavad, valusad või veidrased aistingud jalgades, eriti enne magamaminekut või öösel)
- Kõhukinnisus
- Seljavalu
- Lihasspasm
- Reaktsioonid süstekohal, sealhulgas valu või turse
- Madal D-vitamiini sisaldus veres

Sage (võib esineda kuni 1 täiskasvanul 10st)

- Lööve
- Suurenenud fosfaadisaldus veres

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas CRYSVITA't säilitada

Hoidke CRYSVITA't laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage CRYSVITA't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja etiketil pärast „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage CRYSVITA't, kui see sisaldab nähtavaid osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

Kui teete endale süste ise, lugege juhiseid kasutamata ravimite ja tarvikute kasutuselt kõrvaldamise kohta kasutusjuhendi 4. sammust pakendi infolehe lõpus.

Küsige oma tervishoiuteenuste osutajalt või apteekrilt, kui teil tekib küsimusi selle kohta, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida CRYSVITA sisaldab

Toimeaine on burosumab.

10 mg süstel

Üks süstel sisaldab 10 mg burosumabi 0,33 ml lahuses.

20 mg süstel

Üks süstel sisaldab 20 mg burosumabi 0,67 ml lahuses.

30 mg süstel

Üks süstel sisaldab 30 mg burosumabi 1 ml lahuses.

Teised koostisosad on histidiin, sorbitool (E 420), polüsorbaat 80, metioniin, 10% vesinikkloriidhape ja süstevesi (lisateavet vt „CRYSVITA sisaldab sorbitooli“ lõigus 2).

Kuidas CRYSVITA välja näeb ja pakendi sisu

CRYSVITA on saadaval läbipaistva kuni veidi veikleva, värvitu kuni kahvatukollase/-pruuni süstelahusena süstlis. Igas pakendis on 1 süstel.

Ravimi eri tugevusi saab eristada kolvivarre erineva värvi järgi:
10 mg (sinine), 20 mg (punane) ja 30 mg (roheline).

Müügiloo hoidja

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Holland
medinfo@kyowakirin.com

Tootja

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH
Hildebrandstr. 10-12
37081 Göttingen
Saksamaa

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Holland

Infoleht on viimati uuendatud.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

KASUTUSJUHEND

Järgmised kasutusjuhised on ette nähtud:

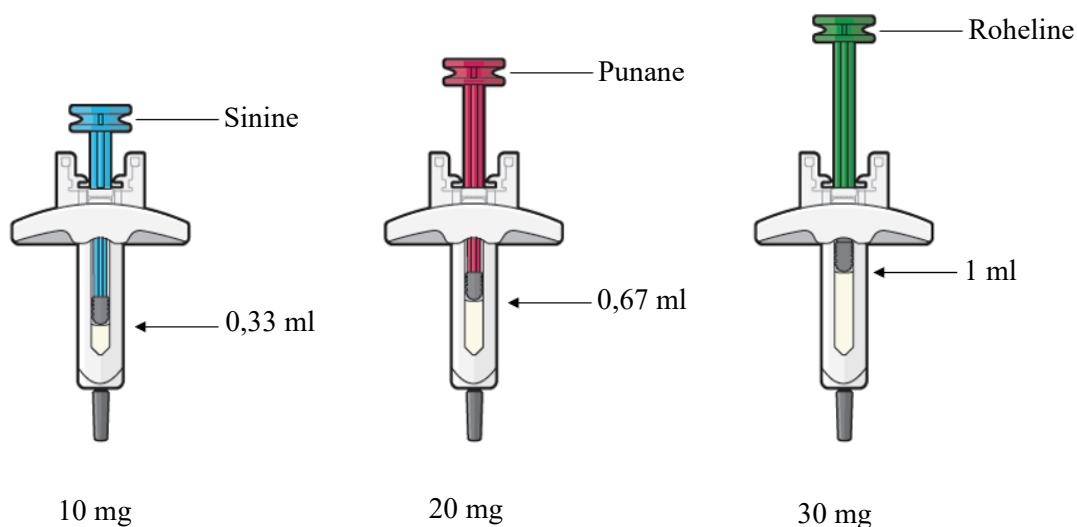
- ise manustamiseks;
- hooldaja või tervishoiutöötaja poolt manustamiseks.

Enne CRYSVITA kasutamist lugege hoolikalt läbi järgmised juhised:

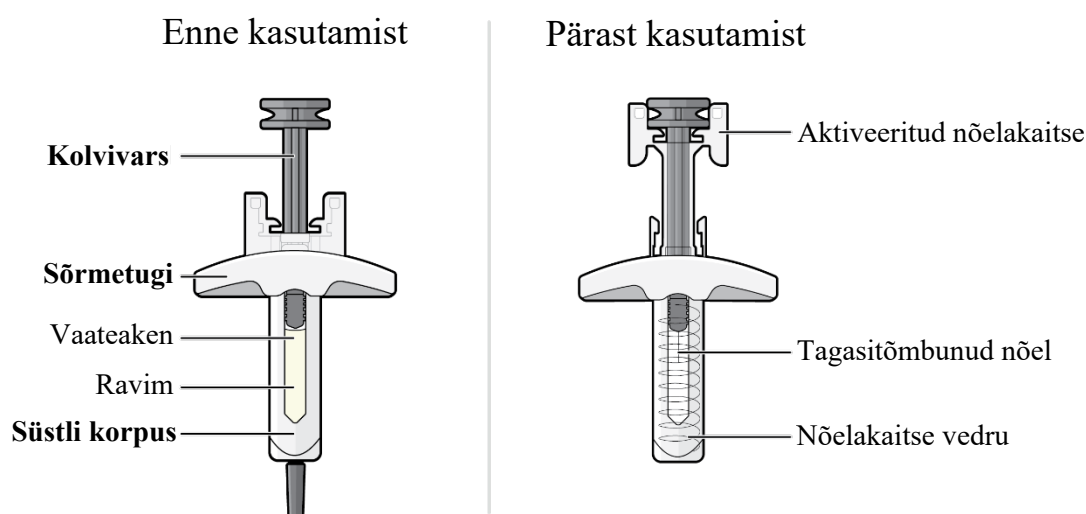
- Süstige seda ravimit endale või kellelegi teisele vaid sel juhul, kui arst on teile selleks juhise andnud.
- Seda ravimit võite endale või kellelegi teisele süstida ainult pärast süstimisvõtete kohta väljaõppe saamist. Esimene süst pärast ravi alustamist ja igat annuse muutmist tuleb teha arsti, apteekri või meditsiiniõe (tervishoiutöötaja) juuresolekul.
- Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu tervishoiutöötaja on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma tervishoiutöötajaga.
- Teie õige annuse määrab teie arst. Teie annust mõõdetakse milligrammides (mg).
- Teie tervishoiutöötaja ütleb teile, kui palju CRYSVITA't peate endale või kellelegi teisele süstima. Võite vajada õige annuse saamiseks mitut süstlit.
- Kui teie tervishoiutöötaja ütleb, et vajaliku annuse süstimiseks on vaja teha mitu süsti, peate allpool esitatud 2.–4. sammu iga süsti puhul kordama.
- Kasutage igaks süstimiseks uusi tarvikuid.
- Iga süstel on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutage igaks süstimiseks alati uut CRYSVITA süstlit, vt 4. sammust, kuidas süstleid ja muid tarvikuid kasutuselt kõrvaldada.
- Võimaluse korral kasutage igaks süstiks kehal erinevat süstekohta.
- CRYSVITA manustamisel väikelapsele võib olla vajalik teise isiku abi.
- Ärge kasutage CRYSVITA't, kui olete selle ravimi mis tahes koostisosade suhtes allergiline. Lõpetage CRYSVITA kasutamine, kui süstimise ajal või pärast süsti tekib allergiline reaktsioon, ja võtke kohe ühendust oma tervishoiutöötajaga. Lisateavet vt pakendi infolehe lõigust 2.

CRYSVITA on saadaval kolme eri tugevusega süstlitena: 10 mg (sinine), 20 mg (punane) ja 30 mg (roheline). Süstlites sisalduv vedelikukogus sõltub tugevusest. Teile antakse süstlid teile määratud annuse järgi.

Käesolevaid juhiseid kasutatakse kõigi kolme tugevuse korral.



Allpool on näidatud CRYSVITA süstli osad:



1. samm. Pange tarvikud valmis ja kontrollige need üle

CRYSVITA't tuleb hoida enne kasutamist külmkapis. Kui teil on vaja CRYSVITA't endale või kellelegi teisele süstida, võtke CRYSVITA külmkapist välja, kuid jätke see karpi. Asetage karp puhtale, tasasele pinnale.

Vaadake CRYSVITA karbid üle, et kontrollida iga saadud süstli tugevust.

Veenduge, et teil on õige arv süstleid ning et iga süstel oleks õige tugevusega vastavalt teie tervishoiutöötaja soovitatud annusele milligrammides.

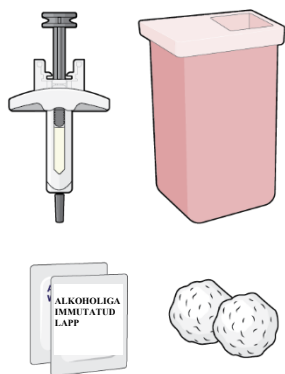
Kui te ei ole kindel, küsige nõu oma tervishoiutöötajalt.

Laske süstli karbil soojeneda **45 minutit** toatemperatuurini. **Ärge** süstlit mingil viisil soojendage, näiteks kuuma veega või mikrolaineahjus. **Ärge** hoidke süstlit otsese päikesevalguse käes.

Pärast 45 minuti möödumist avage karp ja võtke plastalus välja. Võtke süstel ettevaatlikult süstli korpusest kinni hoides aluselt välja.

Ärge tõstke süstlit kolvivarrest ega nõelakorgist kinni hoides.

Ärge puudutage kolvivart ega eemaldage nõelakorki, enne kui olete valmis neid kasutama.



Asetage kõik vajalikud esemed puhtale, tasasele pinnale. Igaks süstimiseks vajate:

- CRYSVITA süstlit
- alkoholiga immutatud lappe
- teravate esemete konteinerit
- marli- või vatitupsu

Kui teil neid tarvikuid ei ole, võtke ühendust oma tervishoiutöötajaga.

Ärge kasutage süstlit, kui nõelakork puudub või ei ole kindlalt kinnitatud.

Ärge kasutage süstlit, kui see on pragunenud või muul viisil defektne.

Kontrollige iga süstli sildilt selle tugevust.

Kontrollige iga süstli etiketil olevat kõlblikkusaja lõppu (märgitud pärast EXP).

Ärge kasutage süstlit, kui selle kõlblikkusaeg on möödunud.

Kontrollige süstlis sisalduvat vedelikku. Ärge loksutage.

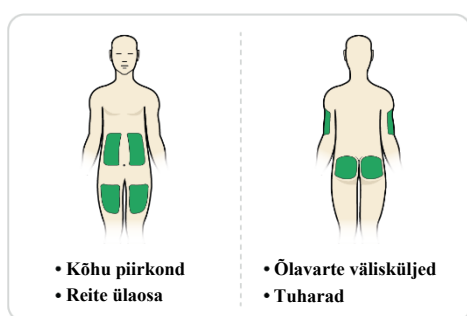
CRYSVITA vedelik peab olema selge kuni veidi veiklev, värvitu kuni helepruun-kollane.

Märkus. Kui ravimis sisaldub õhumulle, on see normaalne. Õhumullid ei kahjusta teid ega mõjuta teie annust.

Ärge kasutage süstlit, kui vedelik on värvi muutnud, hägune või sisaldab nähtavaid osakesi.

Enne 2. sammuga jätkamist peske vee ja seebiga hoolikalt käed.

2. samm. Süstekoha ettevalmistamine



Süst tuleb teha nahaalusesse rasvkoekihti. Peate valima süstekoha. Kui teete süsti ise, on sobivad piirkonnad:

- kõhu piirkond, reite ülaosa

Kui süstite kedagi teist, on sobivad piirkonnad:

- kõhu piirkond, reite ülaosa, õlavarte välisküljed, tuharad.

Ärge süstige:

- valulikku, punetavasse, verevalumiga ega vigastatud nahaga piirkonda;
- venitus- või muude armidega (sealhulgas põletusarmidega) piirkonda;
- otse sünnimärki või selle ümbrusesse.



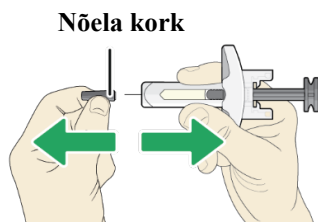
Puhastage süstekoht alkoholiga immutatud lapiga ja laske sellel õhu käes kuivada.

Ärge puudutage süstekohta ega puhuge sellele.

Kui teete mitu süsti, kasutage igaks süstiks **erinevat süstekohta**. Puhastage iga süstekoht uue alkoholiga immutatud lapiga ja laske nahal õhu käes kuivada.

CRYSVITA't tuleb süstida puhtasse, kuiva nahapiirkonda.

3. samm. CRYSVITA süstimine

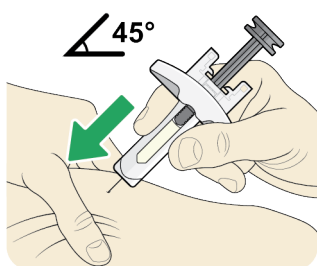


Hoidke ühe käega **süstli korpusest kinni**, nii et **nõela kork on endast eemale suunatud**. Tõmmake teise käega **nõela kork otse ära**. **Ärge** väänake nõela korki. Visake nõela kork heakskiidetud teravate esemete konteinerisse.

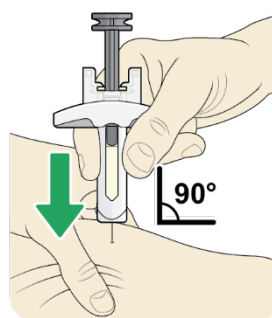
- **Ärge** puudutage nõela ega kolvivart.
- **Ärge** laske nõelal pärast korki eemaldamist ühegi pinna vastu puutuda.
- **Ärge** kasutage süstlit, kui see on pärast nõela eemaldamist maha kukkunud või kui nõel näib olevat kahjustatud.



Puudutamata puhast süstekohta, pigistage selle ümbruse nahk kindlalt pöidla ja sõrmede vahele, tekitades ligikaudu 5 cm laiuse ala.

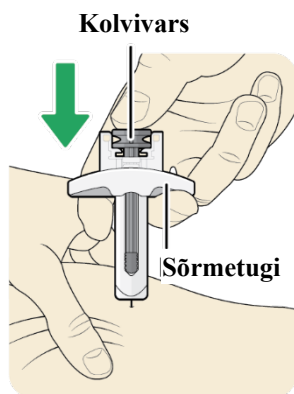


VÕI



Võtke süstel oma domineeriva käe pöidla ja nimetissõrme vahele. Nõel tuleb sisestada nahasse **45° või 90° nurga** all. Teie tervishoiutöötaja ütleb, millist nurka peaksite kasutama.

Sisestage nõel kiire, noolevisketaolise liigutusega kokkupigistatud nahka. **Ärge** suruge kolvile nõela sisestamise ajal.



Kui nõel on sisestatud, ärge liigutage seda ringi.

Hoidke nahka endiselt kinni.

Haarake ühe käega **sõrmetoest** ning **suruge kolvivars aeglaselt ja kindlalt** lõpuni alla, kuni süstel on tühi.

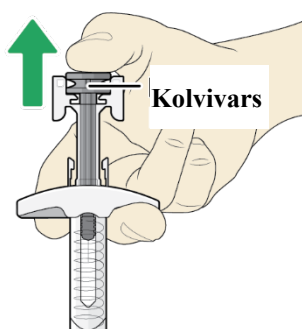
Ärge nõela veel välja tõmmake.

Kui kogu annus on süstitud, hoidke **süstlit sama süstimisnurga all** ja eemaldage see, tõmmates süstli ettevaatlikult otse välja.

Ärge kallutage süstlit selle väljatõmbamise ajal.

Ärge hõõruge süstekohta.

Vabastage kokkupigistatud nahk.



Vabastage kolvivars. Nõelakaitse aktiveerub ja katab nõela.

Vigastuse vältimiseks **ärge** pange nõelale korki tagasi peale.

Ärge puudutage katmata nõela.

Veritsemise korral hoidke süstekohal mõni sekund vati- või marlitupsu.

4. samm. Pärast iga süsti

Pange kasutatud korgid ja süstlid teravate esemete konteinerisse.

Ärge visake süstleid olmeprügi hulka.

Kui teravate esemete konteiner on peaaegu täis, peate järgima uue konteineri tellimiseks ja selle õigesti kasutuselt kõrvaldamiseks kohalikke nõudeid.

Pidage meeles: mitme süsti tegemisel korra 2. kuni 4. sammu iga süsti puhul.

Kasutage iga süsti korral uusi tarvikuid.

Märkige üles süsti kuupäev ja kõik süstekohad, kuhu olete süstinud, et kasutada võimaluse korral järgmisel süstimisel teisi kohti.